

175
li

M. med.
175 li

Bunzel

DIE KÜNSTLICHEN
FIEBERMITTEL.

FÜR CHEMIKER, APOTHEKER UND ÄRZTE

ZUSAMMENGESTELLT VON

Dr. HUGO BUNZEL,
Chemiker in Charlottenburg.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1898.

Verlag von FERDINAND ENKE in Stuttgart.

Ahrens, Prof. Dr. F. B., Organische Chemie für
Aerzte. In zwölf Vorlesungen. 8. 1894. geh. M. 3.—

Beckurts, Prof. Dr. H., Analytische Chemie für
Apotheker. Mit 80 Holzschnitten und 2 farbigen Tafeln. gr. 8.
1896. geh. M. 10.—

Bender, ^{Dr. A.,} und Erdmann, ^{Prof. Dr. H.,} Chemische Prä-
paratenkunde. Zwei Bände.

Band I. **Anleitung zur Darstellung anorganischer Präparate** von
Dr. A. Bender. Mit 102 Abbildungen. gr. 8. 1892. geh. M. 12.—

Band II. **Anleitung zur Darstellung organischer Präparate** von
Dr. Hugo Erdmann. Mit 41 in den Text gedruckten Abbildungen.
gr. 8. 1894. geh. M. 14.—

Fischer, ^{Direktor} Dr. B., Lehrbuch der Chemie für Pharma-
ceuten. Unter Zugrundelegung des „Arzneibuches für das Deutsche
Reich“. Mit besonderer Berücksichtigung der Vorbereitung
zum Gehilfen-Examen bearbeitet. Dritte Auflage. Mit 103 Holz-
schnitten. gr. 8. 1894. geh. M. 15.—

Fischer, ^{Direktor} Dr. B., Lehrbuch der Chemie f. Mediciner.
Unter Zugrundelegung des „Arzneibuches für das Deutsche Reich“. Mit
46 in den Text gedruckten Abbildungen. gr. 8. 1892. geh. M. 14.—

Hirsch, Dr. Br., Die Verschiedenheiten gleich-
namiger officineller Arzneimittel. 8. 1895. geh.
M. 8.—

Jahn, Dr. E., Die Arzneitherapie der Gegenwart.
Dritte, völlig umgearbeitete Auflage. 8. In Leinwand geb. M. 6.—

Kobert, ^{Prof.} Dr. R., Arbeiten des Pharmakologischen
Institutes zu Dorpat. 14 Bände. gr. 8. geh. M. 86.60. Die
Bände sind auch einzeln zu beziehen.

DIE KÜNSTLICHEN
FIEBERMITTEL.

^c
DIE KÜNSTLICHEN
FIEBERMITTEL.

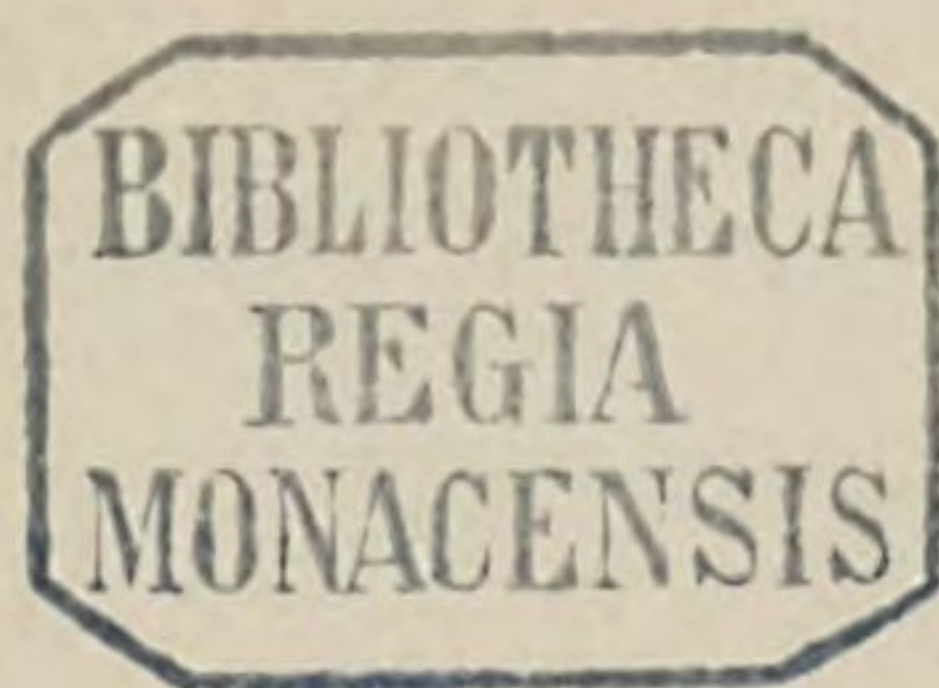
FÜR CHEMIKER, APOTHEKER UND ÄRZTE

ZUSAMMENGESTELLT VON

Dr. HUGO BUNZEL,
Chemiker in Charlottenburg.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1898.

Das Recht der Uebersetzung vorbehalten.



Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

Vorwort.

Die vorliegende Abhandlung bietet eine Zusammenstellung der bisher bekannt gewordenen Fiebermittel in ihren Herstellungsweisen, ihren chemischen, physikalischen und zum Teil auch physiologischen Eigenschaften. Den Herren Chemikern, Apothekern und Aerzten, die sich auf diesem so stark bearbeiteten Gebiete orientieren wollen, möge sie hierzu eine willkommene Erleichterung gewähren. Vielleicht auch wird sie dem Synthetiker auf der Suche nach neuen Antipyreticis die Richtung zu zeigen vermögen, in der etwa noch Wünschenswertes und für die Bereicherung des Arzneischatzes Wertvolles zu hoffen ist. Aus diesem Grunde durfte auch eine Darstellung des gegenwärtigen Standes der Frage über die Bekämpfung des Fiebers in theoretischer und praktischer Hinsicht nicht fehlen, für welche als besonders wichtig die Verhandlungen der Aerztekongresse, namentlich des Kongresses für innere Medizin von 1896, über den Wert der arzneilichen Antipyretica eine eingehende Würdigung erfahren haben.

Charlottenburg, im Februar 1898.

Dr. Hugo Bunzel.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Das Fieber, seine Bedeutung für den Organismus und Allgemeines über seine Bekämpfung	1—15
II. Chinolin und seine Derivate als Fiebermittel	15—25 (83)
III. Fiebermittel der Anilinreihe	25—40
IV. Fiebermittel der p-Amidophenolreihe	40—96
V. Phenylhydrazinderivate	96—100
VI. Methylenblau	100—102
VII. Pyrazolderivate als Fiebermittel	102—144

Fünfmal innerhalb eines Zeitraumes von 14 Jahren hat sich die medizinische Wissenschaft in ihren Kongressen mit der Untersuchung über den Wert der arzneilichen Antipyretica befasst¹⁾. Zuletzt geschah es im Jahre 1896 zu Wiesbaden, dass man die Fragen behandelte: „Welchen Einfluss hat die erhöhte Temperatur auf den Organismus? Ist es nützlich sie herabzudrücken? Geschieht dies besser durch Bäderbehandlung oder durch arzneiliche Antipyrese?“ Das Ergebnis der Verhandlungen über diese Themata dürfte wohl das sein, dass durch sie ein Gegensatz festgestellt worden ist, welcher zwischen Theorie und Praxis Platz gegriffen hat. Trotz der schlagenden Beweise, die der Theoretiker in Wiesbaden gegen die Anwendung der Antipyretica ins Feld führte, und deren Kraft wohl anerkannt werden musste, kam der praktische Arzt und wiederholte, was Herr v. Jaksch vor 10 Jahren gesagt, „solange wir nicht für jede akute Krankheit Specifica haben, können wir die Antipyretica nicht ganz entbehren. Sie haben alle einen Wert.“ Der praktische Arzt muss eben ein grösseres Gewicht der Frage beilegen, ob er vielleicht durch ein antipyretisches Vorgehen dem Kranken subjektiv einige Erleichterung verschaffen kann. Und so sagt denn „nach all den hochwissenschaftlichen Erörterungen“ Herr Dettweiler nicht mit Unrecht als Arzt und Patient zugleich (er ist Arzt in der Heilanstalt Falkenstein und selbst seit 35 Jahren Phthisiker) auf Grund seiner Erfahrungen, die er durch Verabreichung von 102 000 Dosen Antifebrin, 8000 Dosen Phenacetin und 1500 Dosen Antipyrin sich erworben hat: „Ich bin mir vollkommen bewusst, dass ich mit der antipyretischen Behandlung keine irgendwie spezifische Wirkung auf den Krankheitsprozess erreiche. Es fällt mir auch gar nicht ein, daran zu denken. Aber wenn ich mit einer Gabe von 0,25 g Antifebrin einem Patienten einen guten Appetit, bessere Verdauung, Nachtruhe und die fast immer

¹⁾ Die beiden internationalen Kongresse in Kopenhagen und Berlin, ferner der 1., 4. und 14. Kongress für innere Medizin.

Bunzel, Künstliche Fiebermittel.

damit verbundene Euphorie verschaffen kann, so ist das doch wahrlich nicht zu unterschätzen bei der Behandlung eines Kranken, die Monate oder Jahre dauert.“

Demnach hat es den Anschein, als ob die Klage, mit der Herr Professor Kast die Verhandlungen über den Wert der arzneilichen Antipyretica in Wiesbaden einleitete, nicht zum letzten Male erhoben sein wird. Dieser Redner von 1896 aber führte folgendes aus: „Wenn über einen Punkt bei den Diskussionen der 80er Jahre und speziell in der von 1885 eine Einigung erzielt schien, so war es, wenigstens nach meinem Eindruck, der Fall in der Frage der Anwendung der arzneilichen Antipyretica: Mit spärlichen Ausnahmen war man der übereinstimmenden Ansicht, dass die arzneiliche Antipyrese mehr einzuschränken sei als bisher, und dass, bei der allseitig anerkannten Schwierigkeit der Indikationsstellung für die antipyretische Behandlung im ganzen, die abkühlende Behandlungsmethode, als die auf alle Fälle weniger schädliche, ein ungleich grösseres Anwendungsgebiet zu finden hat als die antipyretisch wirkenden Arzneien.“ — „Wie verhält sich die Sache in der Praxis?“ Die Zahl der antipyretischen Arzneien steigt, ich möchte sagen, von Woche zu Woche; zu dieser Stunde zähle ich — unverbindlich! — 40—50, und fast alle diese Medikamente finden einen recht bedeutenden Absatz, und zwar nicht etwa nur als schmerzstillende Mittel, sondern zur systematischen Antipyrese, d. h. vornehmlich zur Erzielung einer niederen Durchschnittstemperatur im Verlaufe fieberhafter Erkrankungen. Die Praxis — ich möchte dies wenigstens für mein eigenes praktisches Arbeitsfeld behaupten — hat aus dem Standpunkte, wie er z. B. in unserem Kongresse im Jahre 1885 hinsichtlich der antipyretischen Arzneien zum Ausdrucke kam, zum grössten Teile ihre Konsequenzen nicht gezogen.“

Die Praxis hat also in dem letzten Dezennium ihre Stellungnahme gegenüber den arzneilichen Antipyreticis nicht wesentlich verändert. Desto emsiger hat die Wissenschaft in demselben Zeitraume Material herbeigetragen, das Wesen des Fiebers und seine Bedeutung für den Krankheitsprozess aufzuklären.

Es sei mir gestattet, über die auf diesem Gebiete der medizinischen Wissenschaft gemachten Fortschritte hier zu referieren, auch wenn diese Ausführungen nicht chemischer oder chemisch-technischer Natur sind.

Den Laien berührt es seltsam, wenn er erfährt, dass die Medizin für den nun nahezu schon 2 Jahrtausende alten, jedem bekannten

Fieberbegriff noch keine Definition gefunden hat, dass der wirkliche Fortschritt, den sie in der Erforschung des Fieberbegriffes gemacht hat, darin besteht, „dass vor 50 Jahren mancher zu wissen glaubte, was das Fieber sei, und dass man heute weiss, dass man es nicht weiss.“

Die meisten Anhänger hatte die Liebermeistersche Definition gefunden, die deswegen von Wichtigkeit geworden ist, weil auf ihrer Grundlage sich die antipyretische Behandlungsweise aufgebaut hat. Nach dieser Definition hat man unter Fieber einen Komplex von Symptomen zu verstehen, in welchem die Temperatursteigerung die Hauptrolle spielt und die andere Symptome erzeugt; aber nicht jede Temperatursteigerung schlechtweg, sondern nur diejenige, auf welche der kranke Organismus ebenso „eingestellt“ ist, wie der gesunde auf die normale Temperatur, für welche er wie der gesunde reguliert.

Die neueren therapeutischen Erfahrungen der verschiedenen fieberhaften Erkrankungen haben aber ergeben, dass ein Abhängigkeitsverhältnis der Fiebersymptome von der Temperaturhöhe nicht besteht. Es sind keine innigen Beziehungen festzustellen gewesen zwischen der Höhe der Temperatur und weder der Frequenz und der Beschaffenheit der Herzthätigkeit, noch der Schwere der Hirnerscheinungen, vielmehr spielen in dieser Hinsicht die Krankheiten mit ihren spezifischen Besonderheiten eine viel grössere Rolle. Es bleibt deswegen nach Unverricht kein anderer Ausweg (wenn man den Fieberbegriff überhaupt beibehalten will, und das wird man müssen, weil er im Publikum, als historisch überkommen, zu feste Wurzel gefasst hat) als der, Fieber und Temperaturerhöhung schlechtweg zu identifizieren, ohne Rücksicht darauf, dass man dann auch dadurch die Temperaturerhöhung eines Menschen im Dampfbade oder eines durch Muskelarbeit Ueberhitzten mit dem Fieberbegriff zu belegen genötigt wird.

Welche Bedeutung hat nun aber die Temperaturerhöhung im Organismus? Wenn sie keinen Einfluss auf die übrigen Symptome besitzt, wirkt sie vielleicht im Verein mit diesen schädigend auf den Organismus? Ist das Leben an Temperaturhöhen bis zu $42,5^{\circ}$ gebunden, oder übt das Fieber im Gegenteil einen heilbringenden Einfluss auf die infektiösen Krankheiten aus? Diese Fragen sind schwer zu beantworten, weil es schwer ist zu entscheiden, was auf Kosten der erhöhten Temperatur und was auf Kosten der Intoxikation zu schreiben ist. Thatsächlich scheint das Ergebnis dieser Betrachtungen dahin zu gehen, dass man nicht weiss, „ob die bei fieberhaften Krank-

heiten gewöhnlich zur Beobachtung kommenden Temperaturen von irgend welchem nennenswerten schädlichen Einflüsse sind, noch bei welchen Temperaturen die Schädigung beginnt.“

Als einer der gewichtigsten Gründe für die schädigende Wirkung des Fiebers auf den Organismus galt die Veränderung, welche der Stoffwechselumsatz bei der Ueberhitzung erfährt. Die Arbeiten, namentlich von Kraus und Loewy haben aber erwiesen, dass die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches höchstens 20 % erreicht. Das sind noch nicht die Werte, die bei einem arbeitenden Menschen in Betracht kommen. Durch den erhöhten Stoffwechselumsatz, verbunden mit einer nicht immer auf die erhöhte Körpertemperatur zurückführbaren Dyspepsie, könne nach Kast zwar ein gewisser Grad „febriler Konsumption“ herbeigeführt werden, aber nur in seltenen Fällen werde das Leben des Patienten durch eine hohe Körpertemperatur bedroht, und dann durch funktionelle Störungen, welche das Nervensystem erlitten habe. So sind denn auch von Unverricht, allerdings zwar ohne Verbindlichkeit, aus der Litteratur Temperaturen von 44° ja bis zu 50° mitgeteilt, welche von dem Organismus ohne Schaden vertragen worden sein sollen.

Während demnach diese Forschungen nur spärlich Anhaltspunkte für die schädigenden Wirkungen der erhöhten Temperaturen ergeben haben, liegen andererseits experimentelle Ergebnisse vor, welche dafür sprechen, dass sie bei den Infektionskrankheiten einen die Genesung begünstigenden Einfluss auszuüben vermöchten, ja dass die erhöhte Körpertemperatur eine jener Schutzkräfte darstelle, deren sich der Organismus zu seinem Vorteile bedient.

Wie sich die baktericiden Eigenschaften des Blutserums im gesunden Körper auf seinen Gehalt an „Alexinen“ zurückführen lassen, deren Vorhandensein im grösseren oder geringeren Masse die bezw. geringere oder grössere Empfänglichkeit des Körpers den Krankheitserregern gegenüber bedingt, so besitzt der erkrankte Körper, nachdem die Alexine sich als unwirksam gezeigt haben, die Fähigkeit, sich neue Schutzmittel zu bilden. Zu den spezifischen Antikörpern Pfeiffers, ferner den Antitoxinen und der Phagocytose dürfte sich die Erhöhung der Körpertemperatur gesellen.

Während einerseits es erwiesen scheint, dass die Wirksamkeit der Schutzkörper nicht durch die erhöhte Temperatur aufgehoben oder beeinträchtigt wird, scheint es andererseits sich nicht von der Hand weisen zu lassen, dass die erhöhte Temperatur selbst ein solches Schutzmittel darstellt, indem durch sie sowohl die Krankheitserreger

als die durch sie erzeugten Toxine in ihrer Schädlichkeit beeinträchtigt werden. Aus den Untersuchungen von Kast gehen die Thatsachen hervor, welche bis jetzt erweisen, dass die Wirksamkeit der Pfeifferschen Antikörper durch die fieberhafte Erhöhung der Körpertemperatur nicht geschädigt, sondern begünstigt wird. Auch von der Phagocytose kann man sagen, dass sie zum mindesten nicht benachteiligt wird. Während über die Antitoxine in dieser Hinsicht noch keine Untersuchungsergebnisse vorliegen, wäre auf Grund der Untersuchungen Briegers, welchem es nicht gelang, gewisse Toxine in Kulturen aufzufinden, die längere Zeit bei 39° gestanden hatten, die Vermutung zulässig, dass die Toxine, welche man sich als „hochorganisierte“ Verbindungen vorzustellen hat, schon bei den im Fieber in Betracht kommenden Temperaturen in unschuldige Verbindungen zerfallen.

Auch in Bezug auf die Bekämpfung der Krankheitserreger selbst sprechen die Erfahrungen eher für als gegen die erhöhte Temperatur. Koch fand, dass die Bazillen bei 35° am besten gediehen, dass ihre Entwicklung der Erhöhung entsprechend langsam abnahm und bei 45° ganz aufhörte. Die Tuberkelbazillen gediehen bei normaler Körpertemperatur am besten, während schon bei 42° Wachstumshemmung eintrat. Nach Heydenreich verlieren die Rekurrensspirillen bei 40° ihre Beweglichkeit. Bei eben dieser Temperatur hörte nach Pipping das Wachstum des Friedländerschen Pneumococcus auf, während der Fränkelsche durch die Gebrüder Klemperer durch Temperaturen von 41—42° soweit abgeschwächt wurde, dass sie ihn zur Immunisierung verwenden konnten. Dasselbe gelang Pasteur bei Milzbrandkulturen in Temperaturen von 42—43°. Der Generationswechsel der Typhusbazillen erfolgt nach Müller und Stern bei 37,5 bis 38,1° innerhalb 32,02 Minuten, bei 39,7—40,4° innerhalb 37,2 Minuten, d. h. es tritt, wie Unverricht ausrechnete, eine Wachstumsverzögerung um 16 % ein.

Hand in Hand mit diesen rein bakteriologischen Ergebnissen, welche alle eine Beeinträchtigung der Wachstumsenergie der Bakterien bei erhöhter Temperatur erweisen, gehen die Erfahrungen, welche man bei einer Anzahl von Versuchen gemacht hat, die den Einfluss der erhöhten Körpertemperatur auf den Verlauf infektiöser Erkrankungen experimentell festzustellen suchten. Die Anordnung der Versuche war eine übereinstimmende: Die Tiere wurden mit einem für sie pathogenen Mikroorganismus infiziert. Ein Teil von ihnen wurde bei gewöhnlicher Zimmertemperatur gehalten, bei einem anderen teils durch Ueberhitzung im Brütoven, teils durch den Sachs-Aronsonschen

„Wärmestich“ ¹⁾ die Körpertemperatur erhöht. Die verschiedene Krankheits- resp. Lebensdauer der, mit Ausnahme der verschiedenen Körpertemperatur, unter gleichen Bedingungen gehaltenen Tiere galt als Ausdruck des Einflusses der erhöhten Körpertemperatur. Derartige Versuche liegen vor von Rovighi ²⁾, Walther ³⁾, Wagner ⁴⁾, Filehne ⁵⁾, Loewy und Richter ⁶⁾. Filehne kam nach dem von Kast auf dem 14. Kongress gehaltenen Vortrage, dem ich diese Ausführungen entnehme, zu folgenden Resultaten. Er infizierte Kaninchen mit Erysipelkokken: $\frac{1}{3}$ bei gewöhnlicher Temperatur, $\frac{1}{3}$ im Brüt-ofen, $\frac{1}{3}$ im Eisschrank. Das erwärmte Tier bekam sehr bald an den Infektionsstellen am Ohr einen Rotlauf, der am zweiten Tage auf der Akme war, am dritten Tage verschwand und im ganzen leicht verlief. Die bei Zimmertemperatur gehaltenen Tiere bekamen ein gewöhnlich viel schwereres 11—12 Tage dauerndes und ausgedehnteres Erysipel. Die Eisschranktiere zeigten während des Aufenthaltes im Eisschranke kein Symptom: sobald sie in Zimmertemperatur gebracht wurden, trat innerhalb weniger Stunden ein verbreitetes und immer sehr schweres Erysipel auf. Zu ähnlichen Resultaten kamen Loewy und Richter, welche als temperatursteigerndes Mittel den Wärmestich benutzten und in einer mehrfach variierten Versuchsreihe durch Diphtherie, Hühnercholera, Schweinerotlauf und Pneumonie Infektion herbeiführten, ferner Hildebrandt, als er im Filehneschen Institut Tiere mit hydrolytischen Fermenten (Invertin, Emulsin etc.) vergiftete.

Wenn es nach diesen angeführten Ergebnissen und auch nach denen der anderen Autoren kaum zweifelhaft erscheint, dass durch die erhöhte Temperatur der Verlauf einer Infektionserkrankung günstig beeinflusst werden kann, so darf andererseits angenommen werden, dass der Organismus sich der erhöhten Temperatur auch thatsächlich als Schutzmittel bedient. Aber nicht nur der höhere Organismus als Ganzes, sondern die einzelne Zelle, sowohl im Gewebsverbande wie als freies Individuum „reguliert“.

¹⁾ Durch Verwendung des Corpus striatum am Nucleus caudatus im Gehirn kann einem Tiere ein echtes Fieber mit Steigerung der Temperatur, der Kohlensäure um 25 % und des Harnstoffs erzeugt werden.

²⁾ Rovighi, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. VII.

³⁾ Walther, ebenda Bd. IX.

⁴⁾ Wagner, ebenda Bd. IX.

⁵⁾ Filehne, Proceedings of the Phys. Society 1894.

⁶⁾ Loewy u. Richter, Deutsche med. Wochenschr. 1895.

Sehr interessant sind die von Herz¹⁾ auf dem 14. Kongresse mitgeteilten Versuche über die fiebernde Hefeflüssigkeit. Das Protoplasma besitzt in der optimalen Temperatur, derjenigen, bei welcher der Stoffwechsel der Zelle am besten vor sich geht, ein Regulativ, an einer gewissen Temperatur festzuhalten. Wird eine Zelle über diese Temperatur erhitzt, so lässt der Stoffwechsel nach und die Zelle kühlt sich selbst ab. Herz fragte sich nun, wie verhält sich die Zelle, wenn sie fiebert, oder kann eine solche Zelle fiebern? Er infizierte eine durch Hefe in Gärung versetzte Flüssigkeit mit faulender Hefeflüssigkeit. Als bald begann die Hefe zu fiebern, sie zeigte erhöhte Temperatur und erhöhten Stoffwechsel. Fieber in den Zellen einzelner Gewebsverbände tritt bei septischen Wunden hervor, indem diese immer mit einem Hof entzündeter, überhitzter, fiebernder Gewebszellen umgeben sind. Fieber und Entzündung sind nach Herz ähnliche Prozesse.

Die erhöhte Fiebertemperatur einer Zelle mag vielleicht ausschliesslich auf vermehrten Stoffumsatz zurückzuführen sein, bei einem höheren Organismus spielen noch andere Faktoren mit. Senator konnte den Satz aufstellen, „nach allen vorliegenden Thatsachen ist im Fieber keine Uebereinstimmung zwischen Wärme- und Stoffumsatz nachweisbar,“ im Fieber müsste noch aus anderen Vorgängen, als solchen, welche zur Bildung von Harnstoff und Kohlensäure führen, Wärme entwickelt werden. Virchow hatte 1854 die leitende Beteiligung des Nervensystems darzulegen verstanden, während Traube erkannt hatte, dass die Hautarterien eine wichtige Rolle in dem physiologischen Mechanismus des Fiebers spielen, indem sie durch Verengung die Wärmespeicherung im Organismus begünstigen. Herz, welcher dem Zentralnervensystem eine Beteiligung an der Wärmeregulation absprechen möchte, sieht eine weitere Wärmequelle in den Quellungs- und Gerinnungsvorgängen im Protoplasma. Durch Messung des Dampfdruckes beim Beginne eines Schüttelfrostes glaubt er die allerdeutlichsten Zeichen gefunden zu haben, dass das Wasser im Körper plötzlich in einen „ganz kolossal“ festen Grad von Bindung übergegangen ist. Eine solche feste Bindung des Wassers könne aber nicht vor sich gehen, ohne dass grosse Wärmemengen frei würden. Beim Fieberabfall werde das Wasser wieder frei, durch die Wiedergewinnung seiner Beweglichkeit werde Wärme gebunden, und so sehe

¹⁾ Herz, Untersuchungen über Wärme und Fieber. Wien und Leipzig. W. Barmüller 1893.

man denn mit dem Temperaturabfall eine Steigerung der Diurese und der Schweissabsonderung eintreten.

Bei den Infektionskrankheiten kommen, kurz wiederholt, folgende Faktoren zur Geltung. Der Organismus wird von spezifischen Mikroorganismen befallen; diese erzeugen Toxine, durch welche toxische Erscheinungen verschiedener, spezifischer Art zu Tage treten, verbunden mit Temperaturerhöhung, Fieber, sei es zum Vorteil oder Nachteil des Organismus, jedenfalls zum Unbehagen des Patienten.

Demnach sind zur Bekämpfung des Fiebers drei Angriffspunkte geboten. Man suche ein Mittel, den Krankheitserregern beizukommen, die Bakterien zu töten, oder man suche die Stoffwechselprodukte der Bakterien, die fiebererzeugenden Toxine durch Zersetzung zu vernichten oder unzersetzt auf dem schnellsten Wege aus dem Organismus zu entfernen. Oder man suche drittens, wenn man sich der Liebermeisterschen Definition vom Fieber anschliesst, nach welcher man unter demselben einen Komplex von Symptomen zu verstehen hat, in welchem die Temperatur die Hauptrolle spielt und die andere Symptome erzeugt, nach Mitteln, welche die Temperatur herabzusetzen vermögen.

Diese letzteren Mittel sind die Antipyretica im rechten Sinne. Ihr Eingreifen fände demnach seine Beschränkung in den Grenzen des Mechanismus, vermittels dessen die erhöhte Temperatur entsteht. Sie müssen Einfluss auf das Centralnervensystem haben, der Kontraktion der peripheren Gefässe entgegenwirken, die Wärmeproduktion hemmen oder nach der Theorie von Herz die Diurese steigern. Der Organismus selbst darf natürlich nicht durch das Antipyreticum geschädigt werden, sondern muss eher gekräftigt werden, auch wenn diese Kräftigung nur in einer Anregung der Herzthätigkeit bestände.

Zu denjenigen chemischen Körpern, welche das Fieber dadurch herabdrücken, dass sie den Kampf mit gewissen Krankheitserregern aufnehmen, gehören das Chinin und die Salicylsäure, Chinin als Specificum gegen Malaria und Salicylsäure als solches gegen Gelenkrheumatismus.

Die fieberwidrige Kraft des Chinins ist nach Binz¹⁾ unabhängig vom Zentralnervensystem, vom Sympaticus, Vagus und vom Herzen. Das Chinin wirkt als starkes Protoplasmagift, bei Malaria dadurch, dass seine Giftigkeit für deren Erreger grösser als für die Gehirn-

¹⁾ Binz, Verhandlungen aus dem 14. Kongress für innere Medizin. Wiesbaden bei J. F. Bergmann.

zellen des Menschen ist. Damit ist die Möglichkeit gegeben, ohne Schädigung des Organismus auf die Malariaparasiten einzuwirken, sie an der Sporulation zu verhindern, sie abzutöten¹⁾. Aber, da das Chinin ein Protoplasmagift im allgemeinen ist, so wirkt es auch auf die vitalen Funktionen der Zellen des Körpers ein. Vor allem sichtbar beschränkt wird die Zahl und Vitalität der Leukocyten, mit deren gesteigertem Auftreten überall eine Steigerung des Stoffwechsels parallel läuft. So wird denn auch eine Herabsetzung des Stickstoffs und des Schwefels im Harn beobachtet, und zwar im gesunden, nüchternen und im fiebernden Zustande. Auch diese Herabsetzung ist gerade dem Chinin gegenüber anderen Antipyreticis eigen. Demgemäss wird die Wärmeproduktion herabgesetzt, während eine gesteigerte Wärmeabgabe nicht die Veranlassung der Temperaturverminderung durch das Chinin sein kann, da diese Verminderung auch bei einem gesunden Menschen im Dampfbade von 46° erfolgt.

Dem Chinin gegenüber bedingt die Salicylsäure eine Zunahme der Leukocyten, des Harnstoffs und der Harnsäure, sowie der Wärmeproduktion. Die Salicylsäure, deren stark antiseptische Eigenschaften von Kolbe 1874 entdeckt und deren antipyretische Wirkung und spezifische Beeinflussung des akuten Gelenkrheumatismus 1875 durch C. E. Buss bekannt wurden, wirkt beim Gelenkrheumatismus unmittelbar auf sein noch unbekanntes Irritament schwächend ein und bringt die Krankheitserscheinungen zum Rückgange. Die Salicylsäure kreist im Organismus in Form des nicht antiseptisch wirkenden Natronsalzes. Interessant ist, wie Binz nachweist, dass sie dennoch als freie Säure zur Wirkung gelangt. Er zeigte, dass im Erstickungsblute die Salicylsäure aus ihrem Natronsalz und zwar durch die darinnen enthaltene Kohlensäure frei gemacht wird. Im Erstickungsblute beträgt die Kohlensäurespannung 12,6 %, in entzündeten Geweben nach Ewald 17,5 %, also fast um ein Drittel mehr, demnach muss in dem entzündeten Gewebe erst recht die Säure frei gemacht werden. Weiter kann mit Binz erkannt werden, warum die heilende Wirkung der Salicylsäure sich nicht auf den Krankheitsprozess des linken Herzens erstreckt. Das dort die Klappen umspülende Blut zeigt nur eine Kohlensäurespannung von 2,8 %, welche in der Zersetzung des Salzes nicht dasselbe zu leisten vermag wie eine Spannung von 12,6 und 17,5 %.

¹⁾ Mannaberg, Die Malariaparasiten auf Grund fremder und eigener Beobachtungen dargestellt. Wien bei A. Hölder 1893.

Magenstörungen, Exantheme, Ohrensausen, Schwerhörigkeit durch Bildung von Extravasaten im Labyrinth, Benommenheit des Sensoriums sind Nebenerscheinungen, die dem Chinin und der Salicylsäure gemein sind und die den Wunsch rege werden liessen, Mittel zu finden, welche frei von diesen Intoxikationserscheinungen sind.

Obgleich nun im Laufe der Jahre eine grosse Anzahl neuer Mittel antipyretischer Wirkung aufgefunden worden ist, so kann es doch keines mit dem Chinin in der Bekämpfung der Malaria und der Salicylsäure als Specificum gegen den Gelenkrheumatismus aufnehmen, und vor allem ist es noch nicht gelungen, ein Präparat zu gewinnen, dessen Anwendung völlig ungefährlich ist. Es muss selbst dahingestellt bleiben, ob den vielen Salicylsäurederivaten, die mit der Zeit entstanden sind, ein thatsächlicher Vorzug der Salicylsäure gegenüber gebührt. B. London wenigstens scheint alle die ihm damals bekannten in Bezug auf ihre Nebenwirkungen der Salicylsäure gegenüber gleich zu stellen ¹⁾.

Solche Präparate sind: die Natronsalze der

Dijodsalicylsäure $C_6H_2J_2(OH)CO_2H$,

Sulfosalicylsäure $C_6H_3(SO_3H)(OH)CO_2H$ (das Natrium ist nur an der Sulfogruppe gebunden),

Dithiosalicylsäure $\begin{array}{c} S-C_6H_3(OH)CO_2H \\ | \\ S-C_6H_3(OH)CO_2H \end{array}$ (Natronsalz I u. II),

ferner das

Salicylamid $C_6H_4(OH)CONH_2$,

Gaultheriaöl ²⁾, der Methylester der Salicylsäure $C_6H_4(OH)CO_2CH_3$,

Salacetol $C_6H_4(OH)CO_2CH_2COCH_3$,

Salol $C_6H_4(OH)CO_2C_6H_5$,

Dijodsalol $C_6H_2J_2(OH)CO_2C_6H_5$,

Methylsalol $C_6H_3(CH_3)(OH)CO_2C_6H_5$,

Nitrosalol $C_6H_4(OH)CO_2C_6H_4(NO_2)$,

m-Kresalol $C_6H_4(OH)CO_2C_6H_4(CH_3)$, ⁽¹⁾ ⁽³⁾

p-Kresalol $C_6H_4(OH)CO_2C_6H_4(CH_3)$, ⁽¹⁾ ⁽⁴⁾

der der Salicylsäure zugehörige Alkohol, das Saligenin $C_6H_4(OH)CH_2OH$.

Andere aromatische Säuren, wie Benzoësäure, Anissäure und Kresotinsäure haben sich auch als antipyretisch erwiesen, doch sind

¹⁾ B. London, Berl. klin. Wochenschr. 1883, p. 242.

²⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1883, p. 719.

sie aus Mangel an ausgesprochenen Vorzügen der Salicylsäure gegenüber wieder zurückgetreten. Ferner ist versucht worden, die α - und β -Oxynaphtoësäure nach dieser Richtung hin therapeutisch zu verwenden. Beide Säuren wirken antiseptisch und antipyretisch; dennoch wäre nur das Natronsalz der β -Säure für innere Darreichung geeignet, weil seine toxischen Eigenschaften geringere sind, wenn nicht noch seine reizenden Wirkungen auf Magen- und Darmschleimhaut, sowie auf die Nieren die Anwendung verböten ¹⁾.

Auch die Phenole hatte man auf ihren antipyretischen Wert hin untersucht und wirksam befunden. Zugleich war es bei ihnen nicht ausgeschlossen, dass sie in Hinsicht auf ihre starken antiseptischen Eigenschaften als Specifica bei gewissen Infektionskrankheiten sich hätten bewähren können. So hat auch Lynch ²⁾ mit Phenol beim Typhus nicht allein die Temperatur herabgesetzt, sondern auch die Diarrhöen und Meteorismen beseitigt, aber mit Dosen, die das Vierfache der in Deutschland gestatteten betragen (Deplats und Lichtheim 1880). Ausser dem Phenol haben sich auch die Dioxybenzole $C_6H_4(OH)_2$ (Lichtheim und Brieger), Resorcin, Brenzcatechin und Hydrochinon als schnell und steil zum Maximum ansteigende Antipyretica erwiesen, welche die Wirksamkeit der Salicylsäure und auch des Phenols im erhöhten Masse besitzen, aber gerade deswegen sich nur schwer einzubürgern vermochten. Zudem waren ihre Intoxikationserscheinungen, die sich als Hirnsymptome, Zuckungen etc. offenbarten, zu schwere, als dass man sie nicht bald wieder gänzlich aufgegeben hätte. Weniger giftig sind die Homologen des Phenols, die Kresole $C_6H_4(OH)CH_3$ und das Thymol $C_6H_3(OH)C_3 \cdot H_7 \cdot CH_3$ (Bälz 1876), vielleicht weil sie im Organismus zu Carbonsäuren oxydiert werden.

Von Sciolla wurde das Guajacol $C_6H_4(OH)(OCH_3)$ zuerst als Antipyreticum empfohlen, und zwar nicht zu innerlicher Darreichung, sondern zum Aufstreichen auf die Haut mit luftdichtem Verband. Von der Haut wird das Guajacol ziemlich schnell resorbiert und gut vertragen, doch wirkt es durch den beim Wiederaansteigen der Temperatur auftretenden Schüttelfrost so schwächend auf den Kranken ein, dass es zu längerem anhaltenden Gebrauch nicht empfohlen werden kann, zumal da ein Einfluss auf den Gesamtverlauf der Erkrankung nicht festzustellen gewesen ist ³⁾.

¹⁾ Ellenberger und v. Hofmeister, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1889, p. 12.

²⁾ J. S. Lynch, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884, p. 912.

³⁾ Stolzenburg, Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 5.

Es ist gewiss bedauerlich, dass derartige Körper von so hohem bactericiden Werte wie die Oxybenzole so schlecht vom Organismus vertragen werden, dass sie nur in sehr kleinen Dosen, in denen sie kaum noch antiseptisch zu wirken vermögen, verabreicht werden können ¹⁾.

Gerade das Gegenteil gilt von dem bekanntesten Oxykörper der Fettreihe, dem Aethylalkohol. Alle Verteidiger der Alkoholtherapie, Binz, Jürgensen, Runge, Tross, Schill stimmen darin überein, dass der Organismus, so bald er fiebert, ganz ungeheure Quantitäten ohne Schaden verträgt. Nach Schill können sogar Kinder von einem Jahre bis zu 50 g Cognac täglich in Verdünnung erhalten, ohne berauscht zu werden, wobei die Beobachtung gemacht worden ist, dass sie den Alkohol meist sehr gern nehmen, wenn sie hohes Fieber haben, bei dessen Verschwinden ihn aber verschmähen.

Die Ansicht, dass der Alkohol im Fieber erhitzend wirke, wurde von Binz im Jahre 1869 widerlegt. Wo der Weingeist beim Warmblüter auf die Temperatur einwirkt, thut er es stets im Sinne eines Abfalles. Der Alkohol ist vor allem ein Excitans, und dessen bedarf nach Tross ²⁾ der Organismus im Fieber notwendig. Selbst zugegeben, meint er, dass die erhöhte Temperatur eine Art Selbstschutz des Körpers bilde, so sei sie doch ein zweischneidiges Schwert, dessen sich die Natur nicht lange ungestraft bediene. Gelingen ihr die Vernichtung der Bakterien nicht bald, so unterliege sie allmählich einem herzlähmenden Einflusse. Ganz dieselbe Herzwirkung hätten alle die eigentlichen Antipyretica. Würden sie gegeben, so müsste das Herz dann zu den zwei Gefahren, die ihm das herzlähmende und das fiebererzeugende Toxin bereiten, noch eine dritte aushalten. Den vereinigten Wirkungen dieser drei Gifte würde es alsdann eher unterliegen, während es vielleicht einen oder zwei der Feinde besiegt haben würde. Deshalb müssten im Fieber Mittel zur Anwendung gelangen, welche das Herz stärken im Kampfe gegen die Toxine, Alkohol, und wo dieser nicht mehr ausreichte, weil er bei hoher Temperatur zu schnell verbrannt würde, Campher, Benzoësäure, Caffeïn, Aether, Campheräther, Moschustinktur, unter Weitergabe von Cognac. Vermittels der herzstärkenden Eigenschaften des Alkohols ist es nach Binz wohl möglich, dass er direkt temperaturherabsetzend wirkt, ohne dass das Zentralnervensystem dabei beeinflusst wird. Durch Herbeiführung eines

¹⁾ Ueber die toxikologische Wirkung der Phenole vergl. auch P. Binet. Chemiker-Ztg. 1896, p. 92, 972.

²⁾ O. Tross, Deutsche med. Wochenschr. 1893, p. 325.

kräftigen Herzschlages gelangt das Blut, das bis dahin in den inneren Bauchvenen sich angehäuft und erhitzt hatte, wieder in die peripheren Gefässe zur genügenden Abkühlung.

Im Gegensatz zu anderen Mitteln wird der Alkohol im fiebernden Organismus vollständig verbrannt. Er liefert für den erhöhten Stoffumsatz das erforderliche Verbrennungsmaterial, nicht in dem Sinne, dass der Organismus durch stärkere Verbrennung noch mehr überhitzt wird, sondern dass der Alkohol ihm einen Ersatz bietet für das Verbrennungsmaterial, das der Körper sich sonst selbst entziehen müsste. Indem der Weingeist so kräfteersparend wirkt, folgt daraus, dass um so mehr davon gegeben werden muss, je höher der Temperaturanstieg ist.

Wie Chinin und Salicylsäure ist der Alkohol ein Antisepticum, das auch im Organismus sich noch als solches Geltung verschaffen kann, da ja seine Verabfolgung in grossen Gaben geschieht. Der Vergleich mit dem Chinin ist deshalb zulässig, weil der Alkohol, im septischen Fieber in genügender Quantität gegeben, nach den Untersuchungen von Binz die post mortale Wärmesteigerung in erhöhterem Masse herabzudrücken, ja ganz aufzuheben im stande ist. Dieses Verhalten ist nur damit zu erklären, dass der Alkohol auf die Tötung der Bakterien stärker als das Chinin wirkt. Dementsprechend scheint auch ein direkter Einfluss auf die Infektionsträger im Puerperalfieber unzweifelhaft festgestellt zu sein.

Schliesslich, viertens, stellt der Alkohol ein hervorragendes Diureticum dar, wie Lehmann nachgewiesen hat. Es ist dann allerdings nötig, dass dem Körper gleichzeitig Wasser in genügender Menge zugeführt wird. Durch eine gesteigerte Harnausscheidung würden dann die Toxine auf schnellem Wege aus dem Körper entfernt werden; und schliessen wir uns der Herzschen Theorie an, so würde der Alkohol dadurch noch weiter zum Antipyreticum werden, dass er durch Entbindung des Wassers in der Zelle Wärme verbraucht und so die Temperatur des Körpers herabsetzt.

Diuretischer Natur ist die Wirkungsweise, welche Poehl den „eigentlichen Antipyreticis“ zuschreibt. Nach seiner Vorstellung bestehen die fiebererzeugenden Toxine in Stoffwechselprodukten, welche die Gewebeatmung herabsetzen, wie z. B. die Glykuronsäure und die Amidosäuren — Cystin, Leucin und Tyrosin —. Diese werden bei den verschiedensten Infektionskrankheiten im Harne des Patienten gefunden. Die Antipyretica, namentlich der aromatischen Reihe, sind nun Präparate, die mit diesen Stoffwechselprodukten ungemein leicht

Substitutions- und Additionsverbindungen eingehen; diese werden dann aus den Geweben fortgeschafft und gelangen durch den Harn zur Ausscheidung, so z. B. beim Antifebrin als Acetyl-p-amidophenoglykuronsäure. Sehr häufig erfolgt die Bildung von Aetherschwefelsäuren, welche die Nieren weniger reizen, und deren Bildung durch gleichzeitige Gaben von neutralen Sulfaten erleichtert werden sollte.

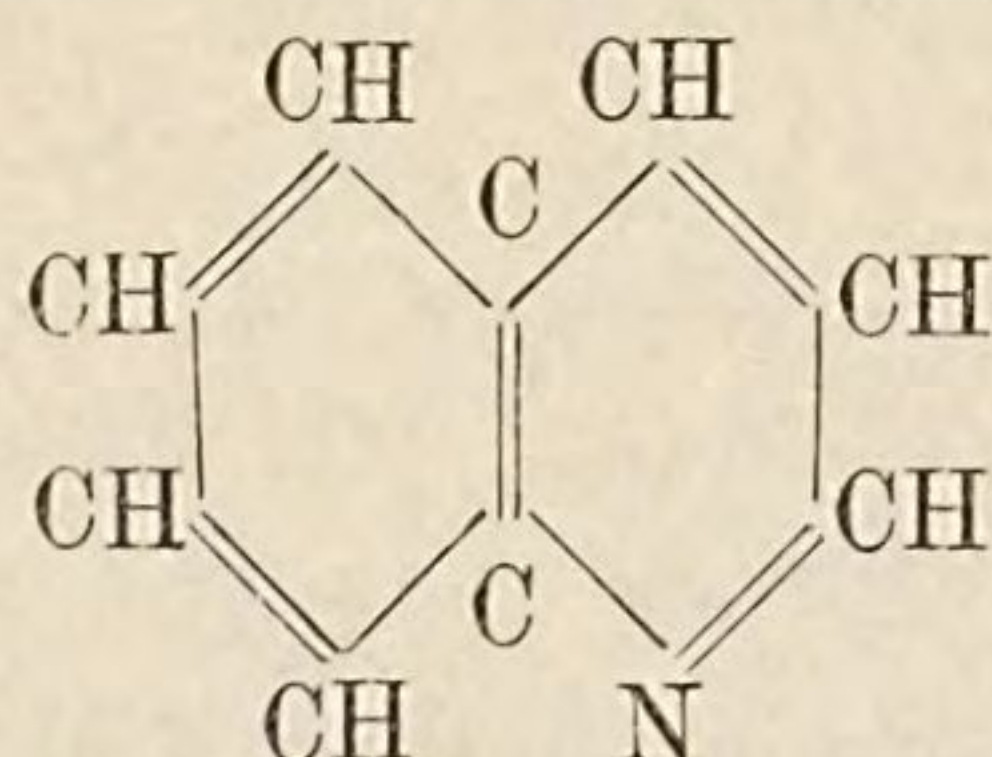
Die Anwesenheit von Verbindungen der Chinolingrouppe, die Poehl in der Bauchspeicheldrüse in beträchtlicher Menge nachgewiesen zu haben glaubt, führt dieser darauf zurück, dass der Organismus solche zu seinem Selbstschutze erzeuge. Dasselbe gilt von der Bildung der p-Oxyphenylelessigsäure und der p-Oxyphenylpropionsäure im Organismus und von dem Vorhandensein der Verbindungen der Glykuronsäure mit Indoxyl, Skatoxyl, Phenol und dessen Homologen im normalen Harne.

Nach dieser Anschauung würde die Einführung von Antifebrin in den Organismus nichts anderes als eine Unterstützung desselben in seiner Selbsthilfe zu bedeuten haben. Aus der Reihe der Schutzkräfte, die der Organismus sich selbst bereitet, hätte man ihm eine von der Gattung zugeführt, deren Wesen darin besteht, diejenigen Stoffwechselprodukte an sich zu ziehen und zu entfernen, welche die Gewebe belasten und ihre Atmung herabsetzen.

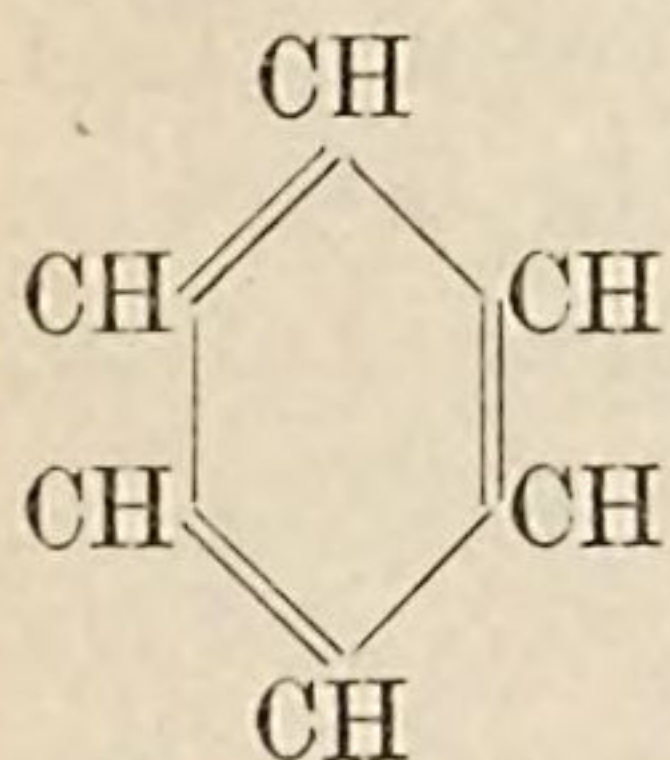
Der Hauptausgangspunkt der temperaturherabsetzenden Wirkung der echten Antipyretica betrifft jedenfalls das Zentrum der Wärmeregulierung. Daher wird ein Fieber, das vom Gehirn aus durch den Sachs-Aronson'schen Wärmestich erzeugt ist, nach Gottlieb durch Antipyrin prompt herabgedrückt, während das Chinin hierzu sehr wenig und sehr langsam, die Salicylsäure etwas besser und schneller als Chinin im stande ist. Sicher ist es, dass von den pathogenetischen Fieberursachen die eine ausgeschaltet wird, welche die Gefässinnervation betrifft. Durch ihre Beeinflussung vermögen die Antipyretica die durch Gefässverengung entstehende Wärmespeicherung zu verhindern, indem sie Gefässdilatation und Vermehrung der Wärmeabgabe bewirken. Die Wärmeproduktion im Innern wird durch die Antipyretica in Uebereinstimmung mit der Salicylsäure im Gegensatz zum Chinin nicht erniedrigt, sondern erhöht. Beim Gesunden erfolgt dabei eine Zunahme der Harnsäure gegenüber einem Gleichbleiben der Harnstoffmenge. Da starke antibakterielle Eigenschaften ihnen im allgemeinen nicht zukommen, dürften sie Specifica kaum abgeben, wie denn auch der Verlauf einer Infektionskrankheit durch sie in keiner Weise beeinflusst wird. Indem sie vom Zentralnervensystem aus wärmeregulierend wirken,

kommt ihnen die Benennung symptomischer Antipyretica zu, deren Hauptschwerpunkt in ihrer Wirksamkeit als nervenberuhigendes Mittel liegt. Als Antinervina stehen Antifebrin, Phenacetin und Antipyrin unbestritten hoch da.

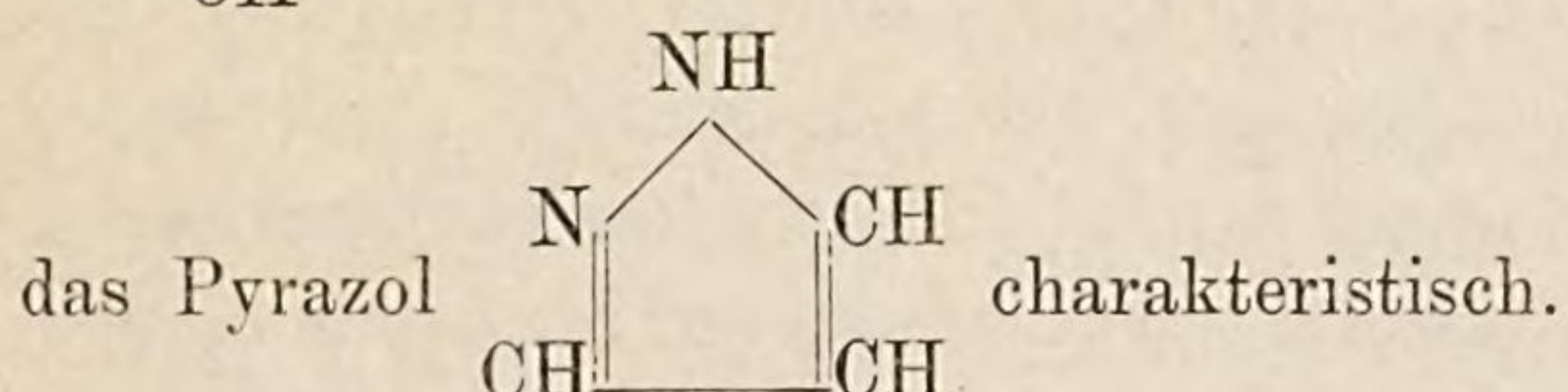
Berücksichtigen wir nun ausser den eben genannten Mitteln noch das beinahe schon wieder in Vergessenheit geratene Kairin, so können wir die echten Antipyretica ihrem chemischen Ursprunge nach in 3 Klassen unterbringen: Das Kairin ist ein Abkömmling des Chinolins C_9H_7N , eines Doppelringes, den man aus einem Benzol- und einem Pyridinkern sich folgendermassen zusammengesetzt vorstellt:



Antifebrin und Phenacetin entstammen dem Kerne des Benzols

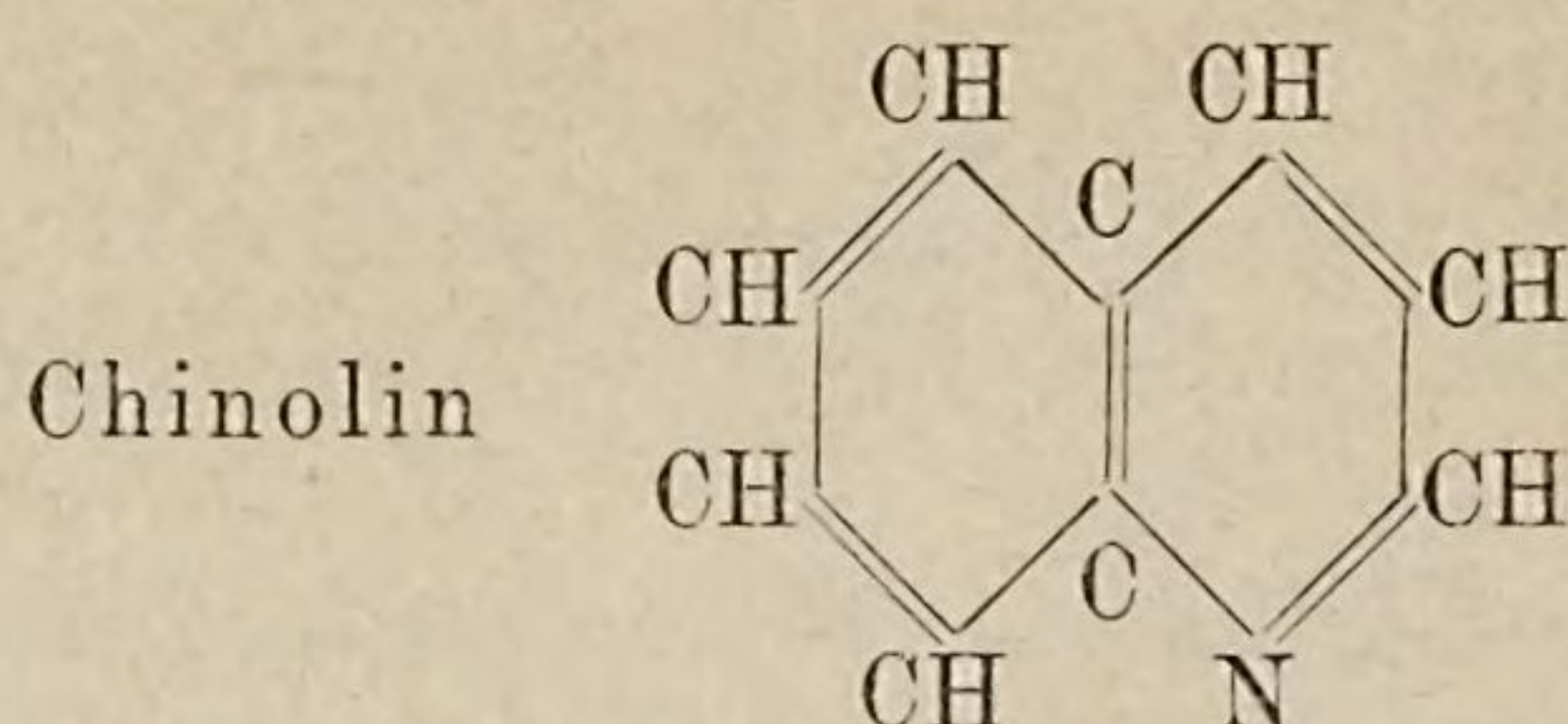


und für das Antipyrin ist ein fünfgliedriges Ringgebilde,



Zur Prüfung des Chinolins und seiner Derivate auf ihren antipyretischen Wert gaben die Resultate Veranlassung, welche man bei der Erforschung der Strukturformel des Chinins erzielt hatte.

Schon im Jahre 1842 hatte Gerhardt beim Schmelzen von Chinin mit Kalihydrat eine sauerstoffhaltige Stickstoffbase erhalten, während das Cinchonin eine Base lieferte, welche frei von Sauerstoff war. Butlerow und Wischnegradsky stellten die empirische Formel der Sauerstoffbase auf $C_{10}H_9NO$ richtig, während Koenigs sie als p-Methoxychinolin und die sauerstofffreie Base als Chinolin erkannte. Der Wasserstoffreichtum des Chinins legte die Vermutung nahe, dass das Chinolin darinnen im tetrahydrierten Zustande enthalten sei, eine Annahme, die, obgleich später als irrtümlich erkannt, zur Darstellung einer Reihe von Tetrahydroderivaten des Chinolins geführt hat.



Das Chinolin wurde im Jahre 1881 von Donath¹⁾ als ein mit antifebrilen Eigenschaften begabter Körper erkannt. Eine Verwendung in der Therapie verbot aber seine hochgradige Giftigkeit. Kaninchen, welche bei 1120—1400 g Körpergewicht nicht viel über 0,3 g Chinolinum tartaricum erhalten, gehen langsam an Kollaps zu Grunde, indem die Temperatur bis unter 32° fällt und nicht wieder ansteigt²⁾. Die Sektion ergab zuweilen Hyperämie und Oedem der Lungen. Beim Menschen sind mit dem weinsauren Salz Erfolge bei Intermittens und beim Keuchhusten erzielt worden. L. Loewy berichtet über 40 Intermittensfälle, hebt aber als bemerkenswerten Uebelstand, der dem Chinolinum tartaricum anhaftet, hervor, dass es nicht nur einen intensiven, eigentümlichen Geruch und leicht ätzenden Geschmack besitzt, sondern auch den Magen stark reizt und hiebei trotz aller angewandten Gegenmittel oft Erbrechen hervorruft³⁾. Dadurch dürfte nach dem Verfasser seine Anwendung bei schweren fieberhaften Infektionskrankheiten sehr erschwert sein.

Gleichzeitig kam Filehne zu dem Resultate, dass unter den von ihm untersuchten Chinolinderivaten nur eine Gruppe zur Prüfung am Menschen geeignet sei, weil sie sowohl frei von lokaler Einwirkung als auch energisch antipyretisch war, nämlich die am Stickstoff methylierten oder äthylierten Tetrahydrochinoline mit oder ohne Hydroxylgruppe. Der Eintritt einer solchen veranlasst ein schnelleres Eintreten und ein baldigeres, plötzlicheres Verschwinden der Wirkung.

Es entstanden das Kairolin von W. Koenigs und Hoffmann und das Kairin von O. Fischer. Gewisse Vorzüge, welche das letztere vor dem ersteren besass, veranlassten Filehne im Jahre 1882, das Kairin als Antipyreticum zu empfehlen⁴⁾.

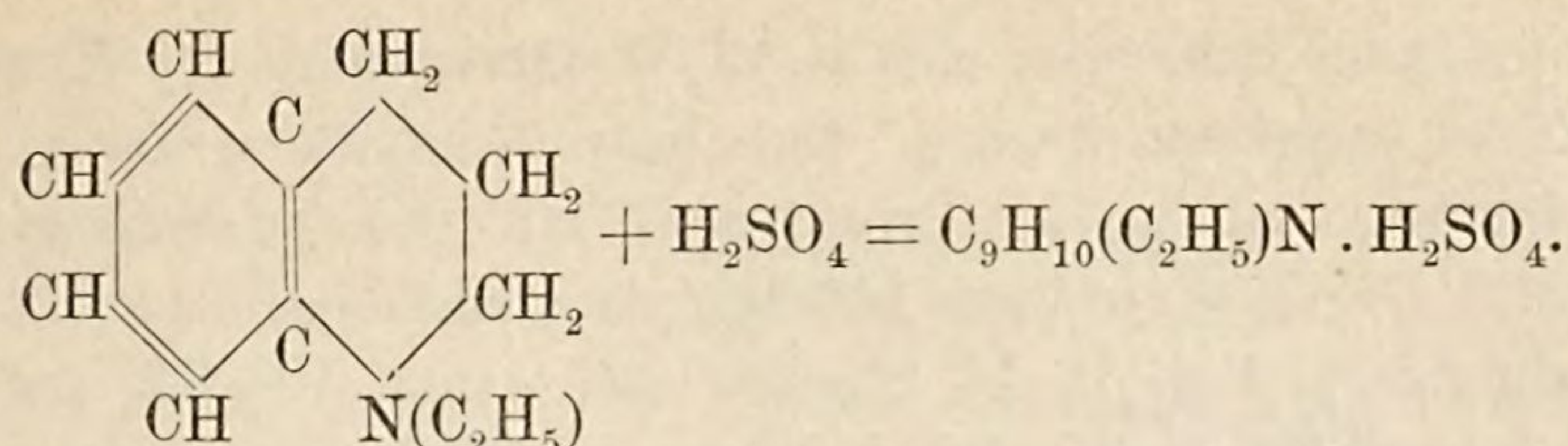
Das Kairolin ist alkyliertes saures schwefelsaures Tetrahydrochinolin und erhält die Bezeichnung A, wenn das Alkyl eine Aethyl-, und die Bezeichnung M, wenn es eine Methylgruppe ist. Die Formel für Kairolin A ist die folgende:

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1881, p. 178 u. 1769.

²⁾ Virchows Archiv LXXXVI. p. 456.

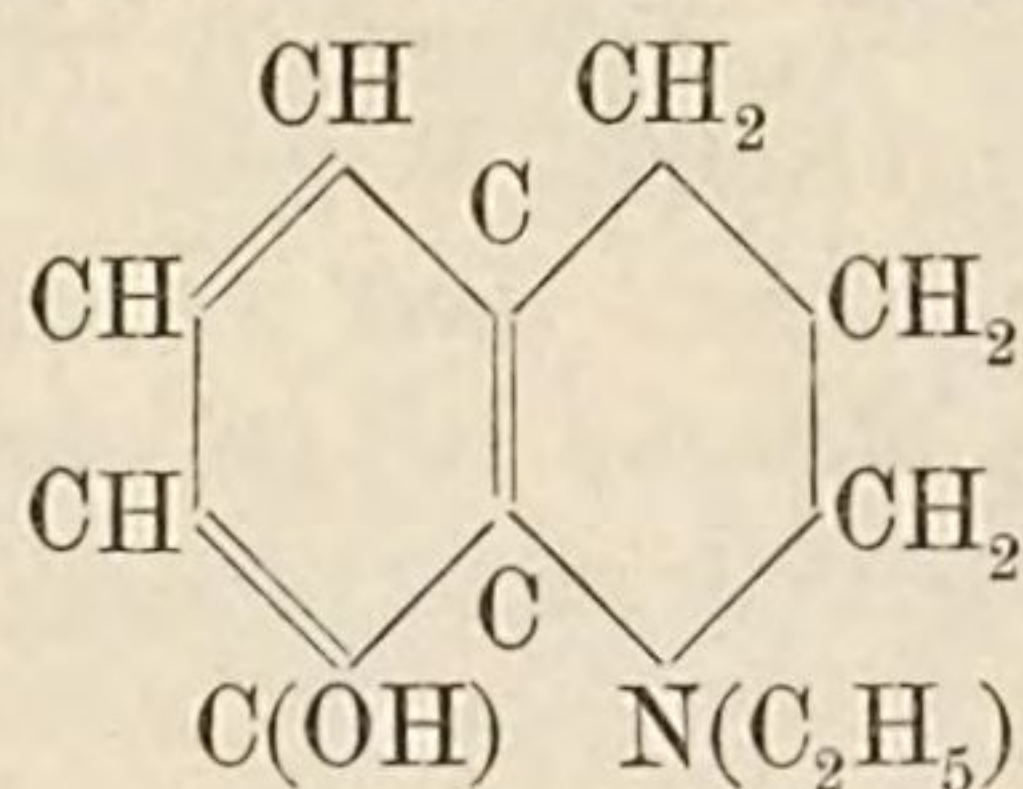
³⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1882, p. 252.

⁴⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1882, Nr. 45; 1883, Nr. 6 u. 16.



Das Kairin wurde ebenfalls in den zwei Marken A und M mit dem gleichen Unterschiede wie beim Kairolin hergestellt. Das Kairin A durfte auch einfach nur als Kairin verordnet werden. Das Kairin A oder Kairin ist das salzsaure Salz des Tetrahydroäthyl-

α -oxychinolins von der Formel



Chinolin wird durch Erwärmen mit Schwefelsäure in Chinolinsulfosäure übergeführt. Die Sulfogruppe wird durch Natronschmelze in Hydroxyl umgewandelt. Durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure nimmt der Pyridinkern 4 Wasserstoffatome auf; in das erhaltene Tetrahydro- α -oxychinolin führt man durch Behandlung mit Jodäthyl die Aethylgruppe am Stickstoff ein und verwandelt die nun resultierende Base in das salzsaure Salz.

Dieses, das Kairin von der Formel $\text{C}_9\text{H}_6(\text{H}_3)(\text{OH})\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{HCl}$, bildet farb- und geruchlose prismatische Krystalle, die in 6 Teilen Wasser oder in 20 Teilen Alkohol löslich sind. Die wässrige Lösung besitzt einen salzig-bitteren, aromatischen, kampherartig kühlenden Geschmack. Sie oxydiert sich unter Bräunung an der Luft. Eisenchlorid bringt eine braunrote, rauchende Salpetersäure eine blutrote Färbung hervor.

Das Kairin, das heute nur noch ein historisches Interesse bietet, weil es das erste künstliche Präparat war, welches mit der Bestimmung das Chinin zu ersetzen planmässig hergestellt worden ist, hatte den Nachteil, dass seine „korrekte“ Anwendung grosse Aufmerksamkeit und Ueberwachung der Temperaturverhältnisse des Patienten erforderte. In der Dosierung musste genau individualisiert werden. Das gilt nun allerdings für alle Antipyretica, aber für das Kairin ganz besonders. Hier musste nicht nur für jeden einzelnen Patienten die Grösse der Dosis festgesetzt, sondern für ein und denselben Patienten auch nach dem Ergebnis der täglich anzustellenden Temperaturmessungen die Grösse und Zahl der Dosen bestimmt werden. Nur so

konnte profuser Schweiss und beim Wiederaufstieg der Temperatur Schüttelfrost vermieden werden. Eine Kairinbehandlung derart korrekt durchzuführen, war in der Privatpraxis mit grossen Schwierigkeiten verknüpft. Die Minimaldosis beträgt nach Maragliano 0,2—0,5 g, die Maximaldosis 1 g. In 14 Stunden sollte man 10—12, sogar 17 g geben können. Zu grosse Gaben führen gastrische Störungen, Cyanose und Kollaps herbei. Die Wirkung bei subkutaner Applikation tritt früher ein, dauert länger an, ist im allgemeinen doppelt so stark als per os gegeben.

Das Kairin A, welches in seiner technischen Darstellung einige Vorzüge vor dem Kairin M besitzt, unterscheidet sich von diesem in seiner Wirkung darin, dass es für den gleichen Temperaturabfall $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{2}$ grössere Mengen bedarf, dass es dann aber in seiner Wirkung allmählicher beginnt und langsamer abfällt und dementsprechend länger andauert.

Die Ausscheidung des Kairins beginnt schon $\frac{1}{2}$ Stunde nach Verabreichung, die Hauptmasse ist nach 6—8 Stunden ausgeschieden, aber nach 36 Stunden kann noch Kairin im Harn nachgewiesen werden. Beim Durchgange durch den Organismus wird das Oxychinolinäthyltetrahydrür in die Aetherschweifelsäure verwandelt, deren Kaliumsalz sternförmig gruppierte Prismen bildet und die eine höchst charakteristische Reaktion zeigt. Die mit Essigsäure angesäuerte Harnprobe wird vorsichtig tropfenweise mit einer höchstens 10 %igen Chlorkalklösung versetzt und umgeschüttelt. Es entsteht eine fuchsinrote Färbung mit intensiv rotem Schüttelschaum; die Färbung hält etwa $\frac{1}{2}$ Stunde an, dann verblasst sie langsam. Zu wenig Chlorkalklösung lässt die Färbung nicht erscheinen, während zu viel davon die Flüssigkeit unter Gasentwicklung sofort entfärbt. Diese sehr empfindliche Reaktion lässt den Nachweis der geringsten Spuren der Aethersäure zu. Kairin selbst giebt diese Farbenreaktion nicht, sondern ein anderes Rot, das nach kurzem Stehen braun mit schwach violettem Schimmer wird. Die Aethersäure ist sehr haltbar, indem sie erst durch mehrstündiges Kochen mit Salzsäure vollständig gespalten wird. Nach sehr grossen Dosen treten noch andere Veränderungen des Harns auf. Derselbe reduziert nach dem Kochen mit Salzsäure Fehlingsche Lösung, weshalb v. Mering Paarung des Kairins mit Glykuronsäure annimmt.

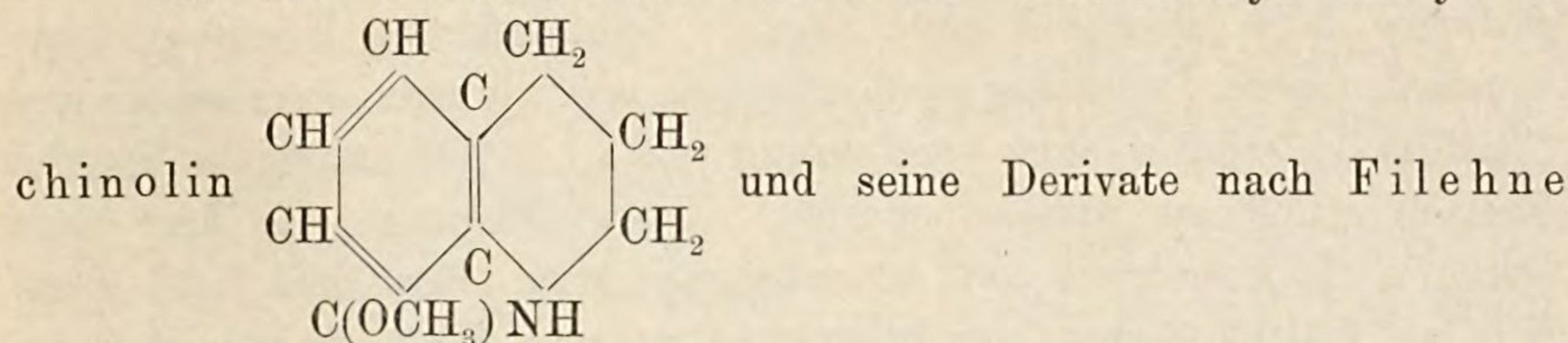
Kairin ist ein Spezificum für irgend eine Infektionskrankheit nicht, und ist heute wegen seiner gefährlichen Nebenwirkungen völlig aufgegeben.

Ein am Stickstoff methyliertes Tetrahydroderivat eines Chinolin-körpers ist auch das:

Thermifugin, Methyltrihydrooxychinolincarbonsaures Natrium. $C_9H_8N(CH_3)(OH)CO_2Na$.

Es wirkt in Gaben von 0,1—0,25 g antipyretisch. Eine ausgebreitete Anwendung hat das Mittel nicht gefunden.

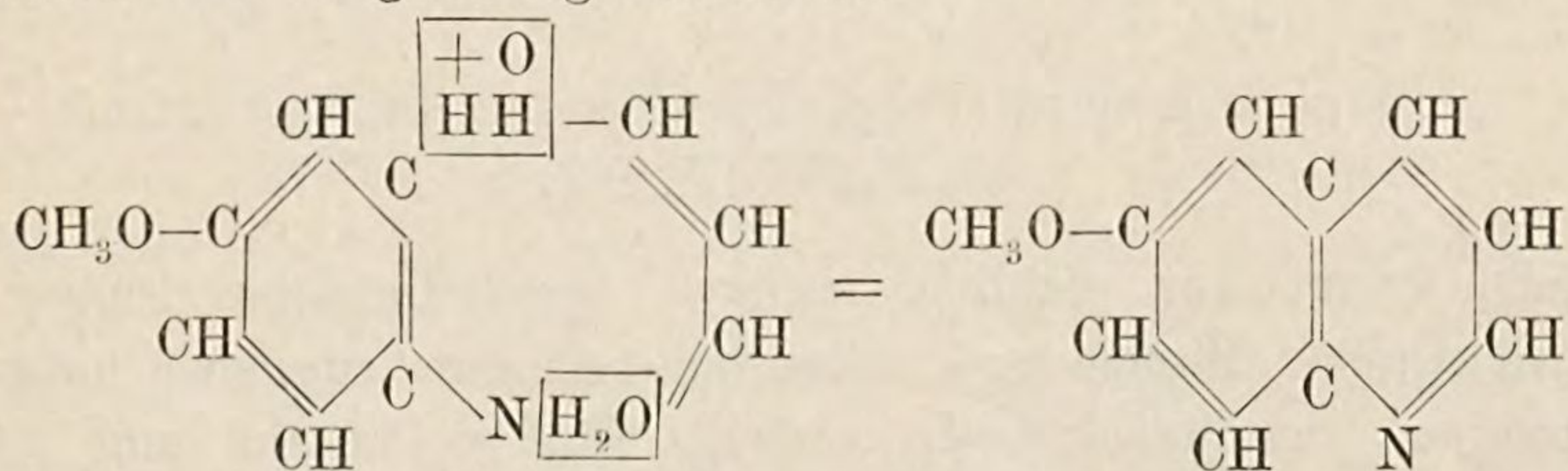
Von den Chinanisolen sind das o-Methoxytetrahydro-



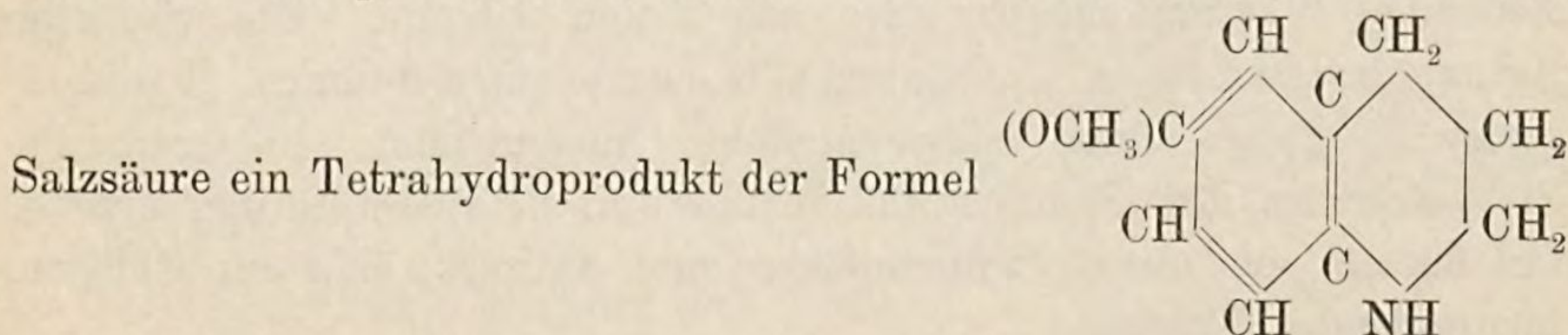
von so starker lokaler Nebenwirkung, dass sie als Arzneimittel nicht denkbar sind, dagegen hatte das p-Chinanisol in einem seiner Abkömmlinge sich unter dem Namen Thallin Eingang in die Therapie verschafft.

Thallinum oder p-Methoxytetrahydrochinolin wurde 1885 von Skraup dargestellt und durch v. Jaksch als Antipyreticum empfohlen.

Darstellung: p-Amidoanisol und Glycerin werden mit p-Nitroanisol und Schwefelsäure längere Zeit auf 140—150° erhitzt. Das alkalisch gemachte Reaktionsprodukt wird destilliert, wobei das p-Chinanisol sich als ein in Salzsäure lösliches Oel abscheidet. Bei dem Reaktionsvorgange bildet sich unter dem Einflusse der Schwefelsäure aus dem Glycerin zunächst Acrolein, welches sich dann mit dem p-Anisidin kondensiert, indem gleichzeitig durch das p-Nitroanisol Oxydation und Ringbildung stattfindet.



Das erhaltene p-Chinanisol liefert durch Reduktion mit Zinn und



dessen Sulfat oder Tartrat als Arzneimittel in den Handel gebracht werden.

Die freie Base ist eine stark nach Cumarin riechende ölige Flüssigkeit, die bei stärkerem Abkühlen zu gelblichen Krystallen erstarrt und mit Säuren wohl charakterisierte Salze liefert. Die Base ist in Wasser schwer, in Aether, Benzin, Petroläther etc. leicht löslich. Ihren Namen verdankt sie ihrer Eigentümlichkeit, mit Oxydationsmitteln jeder Art eine intensiv smaragdgrüne Färbung anzunehmen. So wird dieselbe noch erhalten, wenn 5 ccm einer wässrigen Thallinsalzlösung in einer Verdünnung von 1 : 10 000 mit einem Tropfen Eisenchloridlösung versetzt werden. Diese Färbung, die hier nach wenigen Stunden noch tief smaragdgrün wird, lässt sich noch deutlich bei 100 000facher Verdünnung erkennen. Nach einigen Stunden geht das Tiefsmaragdgrün in Gelbroth über. Reduktionsmittel entfärben die Lösung wieder, durch Natriumthiosulfat wird das Grün erst in ein Violett, dann in ein Weinrot verwandelt, und durch Oxalsäure bei gewöhnlicher Temperatur in ein Hellgelb, beim Erhitzen in ein Safrangelb. Rauchende Salpetersäure erzeugt in Thallinsalzlösungen, besonders beim Erwärmen einen tiefroten Farbstoff, der von Chloroform aufgenommen wird. Gerbsäure erzeugt in Thallinsalzlösungen einen weissen, Pikrinsäure einen starken gelben Niederschlag. Quecksilberchlorid ergibt keine Fällung. Unter dem Einflusse von Licht und Luft färben sich Thallinsalzlösungen dunkel, doch soll diese Eigenschaft nach Vulpius reinen Thallinsalzlösungen nicht zukommen.

Nur die Salze finden therapeutische Verwendung. Es sind diese das

Schwefelsaure Salz, Thallinum sulfuricum,
 $(C_{10}H_{13}NO)_2H_2SO_4$.

Dasselbe bildet ein gelblich weisses, krystallinisches Pulver von cumarinartigem Geruch und säuerlich-salzigem zugleich bitterlich-gewürzigem Geschmack. Es enthält 76,9 % Thallin und 23,1 % Schwefelsäure. Gelöst wird es von 7 Theilen kalten oder 0,5 Theilen siedenden Wassers oder in etwa 100 Theilen Alkohol. Die wässrige Lösung reagiert sauer. Jodlösung fällt daraus einen braunen, Nessler'sches Reagens einen zitronengelben Niederschlag. Konzentrierte Schwefelsäure löst Thallinsulfat farblos auf, in dieser Lösung erzeugt ein Zusatz von etwas Salpetersäure eine tiefrote, bald ins Gelbrothe übergehende Färbung.

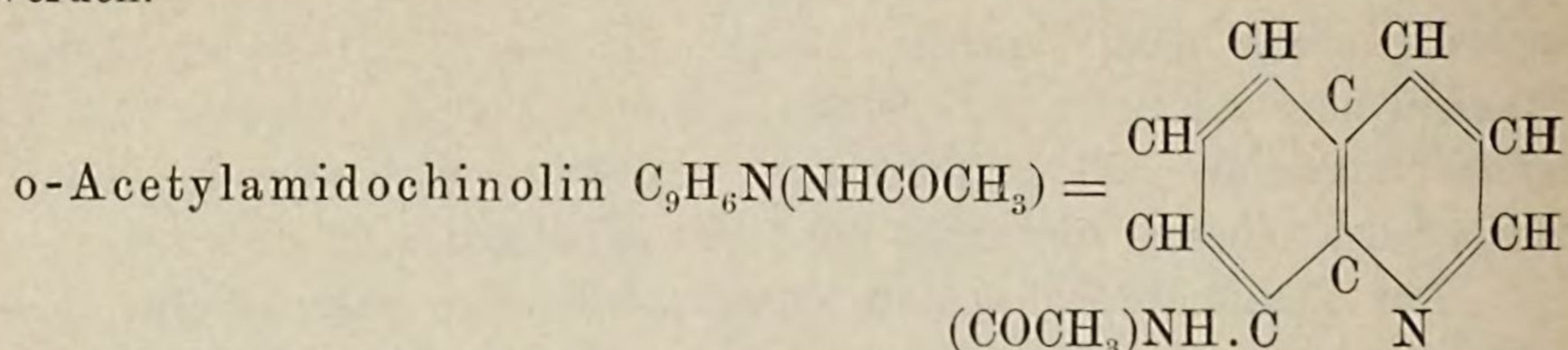
Das weinsaure Salz, Thallinum tartaricum, $C_{10}H_{13}NO.C_4H_6O_6$, mit 52,2 % Thallin und 47,8 % Weinsäure, bildet ein gelblich weisses, krystallinisches Pulver, welches schwach nach Fenchel oder Anis und zugleich etwas nach Cumarin riecht. Es ist in 10 Teilen kalten Wassers oder mehreren 100 Teilen Alkohols löslich. Gegen konzentrierte Schwefel- und Salpetersäure verhält es sich wie das Sulfat. Beide Salze müssen vorsichtig vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Das Thallin besitzt ausser seinen antifebrilen Eigenschaften auch antiseptische und gärungshemmende, und hat bei Gonorrhöe mit gutem Erfolge in Form von Injektionen oder Bougies Anwendung gefunden. Innerlich angewendet, scheint es nur beim Typhus abdominalis eine spezifische Wirkung auszuüben, indem es nach Ehrlich nicht zu schweren Komplikationen im Darmkanal, Darmblutungen, Peritonitis kommen lässt. Als Antipyreticum ist es nach v. Jaksch von viermal stärkerer Wirkung als das Antipyrin, doch wirkt letzteres in grösseren Dosen andauernder. Es wird in Dosen von 0,125—0,5 g verabreicht, am besten in langsam aufsteigenden Mengen (progressive Thallinisation). Das Mittel wird sehr rasch resorbiert. Schon 10 bis 15 Minuten nach innerlicher Verabreichung tritt profuser Schweiss ein, aber auch schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde beginnt die Ausscheidung durch den Harn. Hierauf beruht die als Nachteil zu bezeichnende flüchtige Wirkung: der schnelle Abfall der Temperatur, die kurze Dauer der Apyrexie und der mit Schüttelfrost verbundene steile Wiederanstieg der Temperatur. Daher wurde noch der beste Erfolg mit dem wohl jetzt vollständig als abgethan zu betrachtendem Thallin erhalten, wenn das Tartrat in kleinen Dosen (0,04—0,2) häufig in kurzen Intervallen gegeben wurde. Rüdinger will mit dem Tannat bei doppelten Dosen eine gleiche Wirkung aber von längerer Dauer erzielt haben. Ehrlich rät an, die durch Thallin entfieberten Patienten einer sorgfältigen Nachbehandlung zu unterziehen. Ungünstig beeinflusst werden namentlich die Nieren, die sowohl beim Tiere wie beim Menschen eine hämorrhagische, missfarbene Infarcierung zeigen. Nach Robin¹⁾ ist Thallin ein Gift für die roten Blutkörperchen, für das Nervensystem und im allgemeinen für alle schwefel- und phosphorreichen Gewebe, und muss bei eine Zeitlang fortgesetztem Gebrauch Anämie und Zerrüttung des Nervensystems herbeiführen.

Der Harn nimmt eine gelb- bis dunkelbraune Färbung an und wird durch Eisenchlorid purpurrot gefärbt. Er enthält das Thallin

¹⁾ Robin, Ther. Monatsh. 1890, p. 43.

teils unzersetzt, teils in die Aetherschwefelsäure verwandelt. Das unzersetzte Thallin kann direkt durch Aetherausschüttelung gewonnen werden.

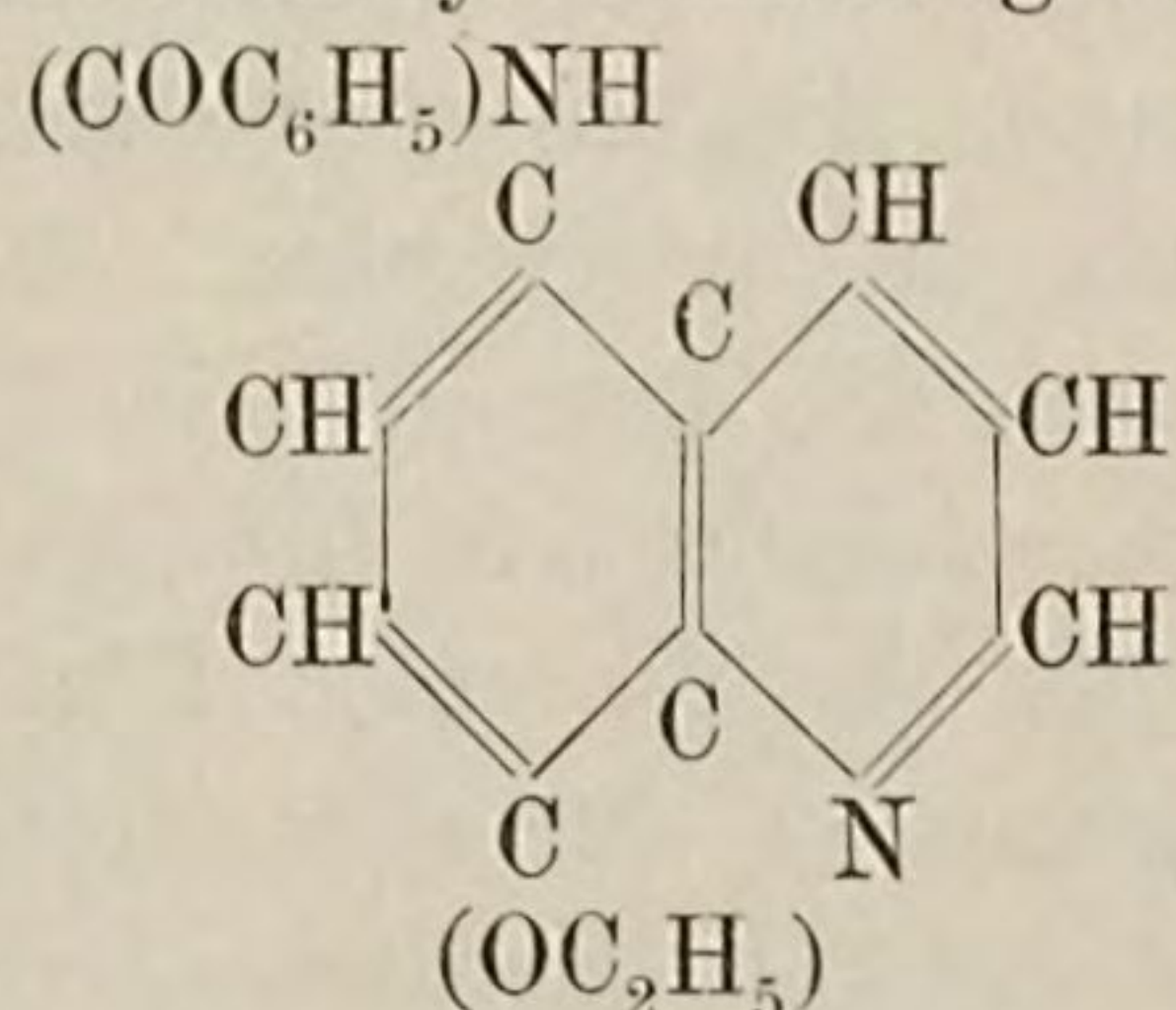


Aus o-Nitrochinolin durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure und Acetylierung mit Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid erhalten, bildet farblose Krystalle, welche bei $102,5^\circ$ schmelzen und über 300° sieden. Es hat als Fiebermittel kaum Verwendung gefunden.

Analgen, o-Aethoxy-ana-mono-benzoylamidochinolin,
Benzanalgen. $C_9H_5N.OC_2H_5.NHCOC_6H_5$.

Das Analgen, ursprünglich die Acetylverbindung, wurde von Vis¹⁾ dargestellt.

o-Oxychinolin vom Schmelzpunkt 76° geht beim Erhitzen in alkoholischer Lösung mit Bromäthyl und kaustischem Alkali in den bei 286° siedenden Aethyläther über²⁾, welcher beim Behandeln mit Salpetersäure das o-Aethoxy-ana-mono-nitrochinolin vom Schmelzpunkt 128° liefert, neben einem in verdünnten Säuren unlöslichen Dinitroprodukt. Der Mononitrokörper wird aus der Säurelösung mit Ammoniak gefällt und liefert, mit Zinn und Salzsäure reduziert, den Amidokörper vom Schmelzpunkt 80° , welcher bei längerem Kochen mit Eisessig oder in Form des salzsauren Salzes mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid die Acetylverbindung, oder durch Behandlung mit Benzoylchlorid die Benzoylverbindung von der Konstitutionsformel:



ergiebt.

Dieses Präparat stellt ein in Wasser fast unlösliches, vollkommen geschmackloses neutrales Pulver vom Schmelzpunkt 208° dar, das in

¹⁾ D.R.P. Nr. 60308 und Dahl u. Co. D.R.P. 65102, 65110, 65111.

²⁾ Fischer u. Renouf, Ber. 17, p. 759.

kaltem Alkohol schwer, leichter in heissem Alkohol und auch in verdünnten Säuren löslich ist. Durch Eisenchlorid wird die kalt gesättigte Lösung erst beim Erwärmen braunrot gefärbt. Aus der hellgefärbten Lösung in konzentrierter Schwefelsäure fällt Wasser einen zitronengelben Niederschlag. Verteilt man 0,1 g des Präparates in 6—8 ccm Wasser, so nimmt es auf Zusatz von Salzsäure oder verdünnter Schwefelsäure zitronengelbe Färbung an, geht beim Erwärmen in Lösung und krystallisiert beim Erkalten als eine gelbgefärbte Verbindung aus.

Als Antipyreticum und Antineuralgicum von Loebell, Treupel, Knust und Krulle in Dosen 0,5 g bis zu Tagesdosen von 3—5 g empfohlen gegen Nervenschmerzen, Cephaläa, Migräne, Trigeminusneuralgie und gegen Beschwerden, welche in Gefolge von Tabes, Alkoholismus und Hysterie auftreten. Von anderer Seite wird mitgeteilt, dass der Erfolg bei Neuralgien, Muskel- und Gelenkrheumatismus wechselnd ist¹⁾.

Im Magen soll die Benzoësäure zum Teil abgespalten werden. Der Harn nimmt blutrote Färbung an, die auf Alkalizusatz in Gelb umschlägt.

Unangenehme Nebenwirkungen, bestehend in Uebelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Ohrensausen und Zittern, soll es nur in seltenen Fällen besitzen.

Die analoge Acetylverbindung hat den Schmelzpunkt 155°.

Im Anschluss an das Analgen stellte die Firma Dahl & Co., auf welche das Patent 60308 übertragen war, das p-Aethoxyacetylamidochinolin²⁾ dar.

Zu seiner Gewinnung wird das von Skraup hergestellte p-Oxychinolin in den Aethyläther übergeführt, und in Form seines schwefel- oder salpetersauren Salzes mit Salpeterschwefelsäure unter Erwärmung nitriert. Beim Eintragen in Wasser scheidet sich fast quantitativ das salpetersauere Salz des p-Aethoxynitrochinolins aus. Das schon beim Kochen mit Wasser sich dissociierende Salz wird durch kohlensaures Natron zersetzt. Man erhält dann die Base in gelben feinen Nadeln, welche, rein, bei 111° schmelzen. — Mit Reduktionsmitteln gewinnt man daraus das Amidoprodukt, welches mit 1 Molekül Wasser krystallisiert. Dieses schmilzt, nachdem es bei 70—90° das Wasser verloren hat, bei 115—116°. — Wasserfrei mit Eisessig oder Essigsäure-

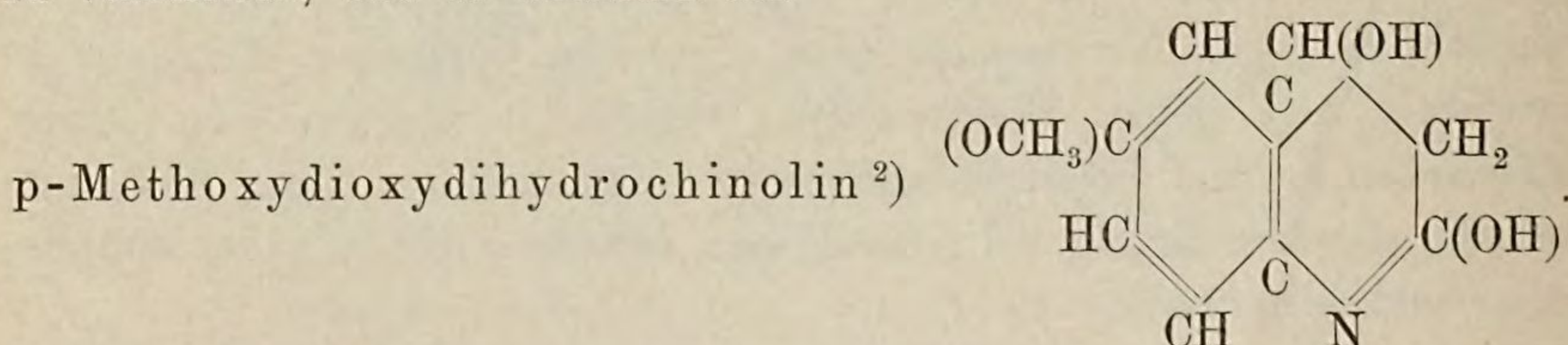
¹⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 46.

²⁾ D.R.P. 69035. Uebertragen a. d. Farbenf. vorm. F. Bayer u. Co. Elberfeld.

anhydrid behandelt, ergibt es das p-Aethoxyacetylamidochinolin, welches, aus Wasser oder Alkohol umkrystallisiert, rein weisse Krystalle vom Schmelzpunkt 163—163,5° bildet.

Das mit Benzoylchlorid bei Gegenwart von Soda erhaltene, entsprechende Benzoylprodukt bildet weisse Krystalle vom Schmelzpunkt 143,5°. — Beide Körper besitzen antipyretische und antineuralgische Eigenschaften.

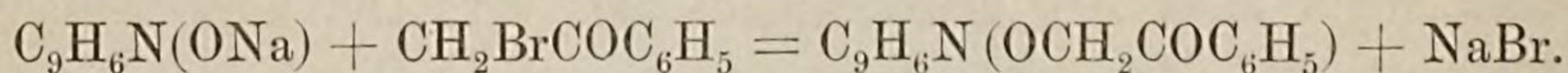
Das Oxydihydrocarbostyryl¹⁾ aus o-Nitrophenyl-β-Milchsäure ist eine Verbindung von geringer antipyretischer Wirksamkeit. Einhorn hoffte sie durch Einführung von Hydroxyl und Methoxygruppen zu verstärken, und so entstand das



Es bildet aus Wasser verfilzte Nadelchen, welche bei 177° schmelzen. Hierbei oder bei Behandlung mit Säuren oder Alkalien spaltet es leicht Wasser ab und geht in p-Methoxycarbostyryl über. Die neue Verbindung übertrifft nach Einhorn das Oxydihydrocarbostyryl in den antipyretischen Wirkungen und ist namentlich bei Malaria wirksam. Gewonnen wird sie aus o-Nitro-m-Methoxyphenyl-β-Milchsäure durch Reduktion mit Eisenvitriol und Ammoniak. Die Herstellung dieser Milchsäure ist ebenfalls durch dasselbe Patent geschützt gewesen.

Auf Acetophenon-o-oxychinoline ($C_9H_6NOCH_2COC_6H_5$) haben die vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co. in Frankfurt a. M. ein Patent erhalten³⁾.

Acetophenon-o-oxychinolin wird dargestellt durch mehrstündiges Erhitzen am Rückflusskühler von 15 kg o-Oxychinolin in 40 kg Alkohol, 6 kg Aetzkali in 6 kg Wasser und 20,5 kg ω-Bromacetophenon in 40 kg Alkohol gelöst.



Das Produkt wird mit Wasser gefällt und aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Es bildet feine, weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 130°, leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Aceton, schwerer in Aether, Benzol, Petroläther; in Wasser ist es fast unlöslich. Es be-

¹⁾ Ber. 17, p. 2011.

²⁾ D.R.P. 55119. Ber. 18, p. 1489.

³⁾ D.R.P. 92755.

sitzt basische Eigenschaften und bildet mit Säuren wohlcharakterisierte Salze, z. B. ein aus Alkohol in weissen Nadeln krystallisierendes saures Sulfat.

Das Acetophenon-o-oxychinolin besitzt antineuralgische und hypnotische Eigenschaften. Auch die Verbindungen des m- und p-Oxychinolins sind dargestellt worden.

Zwei isomere Methoxyoxymethyldichinolyline werden von den Farbenfabriken vormals F. Bayer u. Co. im D.R.P. 55 009 † beschrieben, welche sie aus m-Amidophenyl-p-Methoxychinolin¹⁾ mit Acetessigester nach dem Vorgange von Conrad²⁾ erhalten haben. Gleiche Teile dieser Körper kondensieren sich bei 40° innerhalb einiger Tage zu einem weissen Körper, der beim Erhitzen auf 200 bis 240° unter Alkoholabspaltung zwei isomere Körper liefert. Diese lassen sich mit Hilfe ihrer schwefelsauren Salze trennen. Das schwerer lösliche Salz enthält eine Base vom Schmelzpunkt 320°, welche Methoxyoxymethyldichinolin zu sein scheint. Die daraus durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure erhaltene Tetrahydroverbindung bildet glänzende Täfelchen vom Schmelzpunkt 265°. Diese „β-Verbindung“ löst sich leicht in heisser, verdünnter Schwefelsäure und fällt hieraus beim Erkalten in kleinen wetzsteinartigen Krystallen von intensiv bitterem Geschmack wie schwefelsaures Chinin. Auch dessen physiologischen Eigenschaften sollte sie besitzen, die Malaria bekämpfen, aber ohne Nebenwirkungen hervorzubringen.

Das leichter lösliche Salz enthält eine Base der Formel $C_{20}H_{16}N_2O_2$, die in Täfelchen krystallisiert und ihr Krystallwasser bei 130—140° verliert. Ihre Tetrahydro-(α)-verbindung schmilzt unter Wasserabgabe und teilweiser Zersetzung bei 140°.

Die nächsten beiden grossen Körperklassen der Antipyretica gehören der Benzolreihe an. Den Ausgangspunkt bilden das Anilin und das p-Amidophenol. Beide Körper an sich wirken gleichfalls antipyretisch.

Das Anilin verwandelt sich beim Durchgange durch den Organismus in dasselbe Derivat des p-Amidophenols, wie dieses selbst.

In 7 Fällen von Erysipel, Phlegmone und Septikämie konnten mit allmählich bis zu 0,12 g Anilinbase steigenden Gaben ein 2—3° betragender Temperaturabfall, meist ohne Cyanose und störenden Nebenerscheinungen erzielt werden³⁾. Wie beim Acetanilid wird

¹⁾ Ber. 20, p. 1920.

²⁾ Ber. 20, p. 948.

³⁾ Herzl, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887, p. 546.

unter Abnahme der Respirationsfrequenz und Pulsverlangsamung der niedrigste Thermometerstand nach 3—4 Stunden erreicht. Der Wiederanstieg erfolgte in diesen Fällen, die jedenfalls nicht zu verallgemeinern sind, ohne Schüttelfrost, mit Herausspringen der Kurve über den früheren höchsten Stand und nahm 5—6 Stunden in Anspruch. Dieselben Mengen beeinflussen beim gesunden Menschen weder Temperatur, noch Respiration, noch Puls.

Von den Salzen des Anilins beobachteten schon Cahn und Hepp in einem Falle von Typhus abdominalis nach 0,1 g Sulfat einen Temperaturabfall von $1,3^{\circ}$. Auch dem Camphorat kommen nach Herzl in Gaben von 0,2—0,25 fieberwidrige Eigenschaften zu.

Der Anwendung des Anilins und seiner Salze als Fiebermittel stehen die schon von Starkow beobachteten, vernichtenden Wirkungen auf die roten Blutkörperchen entgegen. Nach Herzl werden diese von einer $\frac{6}{10}$ %igen Anilinkochsalzlösung noch in 7—8000facher Verdünnung ausgelaugt und in „Schatten“ verwandelt. Für den Organismus liegt die Gefahr darin, dass das Anilin ungemein schnell in die Blutbahn gelaugt und dort zerstörend wirkt. Wie schnell und leicht es resorbiert werden muss, geht aus der Beobachtung hervor, dass das Anilin als Base in gering prozentiger wässriger Lösung auf die Haut gebracht, schon Cyanose hervorzurufen im stande ist.

Durch Einführung von Säureresten, durch Kondensation mit Aldehyden oder Ketonen werden Körper erzeugt, die einmal ihrer schweren Löslichkeit wegen als solche langsamer in die Blutbahn gelangen oder im Magen allmählich gespalten, das Anilin nicht so plötzlich, als wenn dieses selbst gegeben wird, zur Resorption gelangen lassen. Durch die hierdurch erzielte grössere Verdünnung wird der abtötende Einfluss auf die roten Blutkörper herabgemindert.

Das erste Antipyreticum dieser Reihe war nicht das Resultat dieses Gedankenganges, sondern ein Zufall war es, welchem die Welt das Antifebrin verdankt. Die antipyretische Wirkung des Acetanilids wurde im Jahre 1886 in der Kussmaulschen Klinik zu Strassburg durch Cahn und Hepp¹⁾ entdeckt, welche ihm den Namen Antifebrin beilegt.

Antifebrin, Acetanilid, $C_6H_5NH \cdot COCH_3$ ²⁾.

Es wird dargestellt durch Erhitzen von gleichen Teilen reinsten Anilins und Eisessigs am Rückflusskühler oder auch im verschlossenen

¹⁾ Centralbl. f. klin. Med. 1886, Nr. 33.

²⁾ Herstellung von Acetanilid im pharmaceutischen Labor. W. Schröder, Pharm. Ztg. 1890, p. 323.

Gefässe. Das Reaktionsgemisch wird der fraktionierten Destillation unterworfen, wobei zuerst das durch die Reaktion entstandene Wasser übergeht. Dann wird die überschüssige Essigsäure zurückgewonnen. Bei 120° wird das Kühlwasser abgestellt, während im Weiterdestillieren die Temperatur schnell in die Höhe steigt. Hat sie 295° erreicht, so wird die Vorlage gewechselt und der reine Körper gesondert aufgefangen. Zur Erzielung schöner rein weisser Krystalle wird aus siedendem Wasser unter eventuellem Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Es werden dann farb- und geruchlose, seidenglänzende Blättchen (rhombische Tafeln) erhalten, welche sich fettig anfühlen und bei 114° schmelzen, bei 295° unzersetzt sieden. Sie sind in 194 Teilen Wasser von 15° , in 56 Teilen von 39° , und in 18 Teilen siedendem Wasser löslich. Organische Lösungsmittel lösen sie leicht, alkoholische Flüssigkeiten, z. B. Wein nehmen sie reichlich auf.

Durch den Eintritt des Acetylrestes in das Anilin sind dessen basische Eigenschaften fast aufgehoben. Mit Säuren entstehen keine beständigen Salze mehr. Mit Mineralsäuren oder Alkalien anhaltend erhitzt, findet unter Wasseraufnahme Spaltung in Anilin und Essigsäure statt.

Zur Führung des Identitätsnachweises bedient man sich der Bildung von Flavanilin, indem man 5 g Acetanilid mit etwa 5 g geschmolzenem Chlorzink längere Zeit erhitzt. Der entstehende gelbe Farbstoff mit moosgrüner Fluoreszenz kann durch Erwärmen mit stark verdünnter Salzsäure in Lösung gebracht werden.

Die Identität kann weiter durch die Indophenolreaktion nachgewiesen werden. 0,1 g Acetanilid mit 1 ccm Salzsäure 1 Minute lang gekocht, giebt eine klare Lösung, welche nach Zusatz von 3 ccm Wasser und 1 Tropfen verflüssigter Karbolsäure durch Chlorkalklösung (1 = 10) zwiebelrot getrübt und nach Uebersättigung mit Ammoniak indigblau gefärbt wird.

Prüfung. Das Antifebrin darf keine freie Essigsäure und kein freies Anilin mehr enthalten, es darf daher blaues Lackmuspapier nicht röten und beim Erhitzen mit Wasser keinen Anilingeruch wahrnehmen lassen. Mit Eisenchlorid darf die kalt gesättigte Lösung keine rötliche oder violette Färbung geben. Das gut getrocknete Präparat muss bei 113° schmelzen und sonst alle oben angeführten Eigenschaften besitzen. Beim Verbrennen auf dem Platinblech darf es keinen anorganischen Rückstand hinterlassen.

Das Antifebrin wird vom Magen gut vertragen, obgleich es auf der Zunge ein leicht brennendes Gefühl erzeugt. Appetitlosigkeit,

Uebelkeit, Brechneigung, Diarrhöen sind wesentlich seltener als beim Antipyrin. Im Organismus geht das Acetanilid unter teilweiser Abspaltung der Acetylgruppe in die Aetherschwefelsäure des p-Amidophenols oder auch in ein Glykuronsäurederivat über. Für die Bildung des letzteren spricht der Umstand, dass der Harn nach Gebrauch von Antifebrin zuweilen linksdrehend wird, doch konnte diese Verbindung nicht rein erhalten werden¹⁾.

Zum Nachweis im Harne bedient man sich der Indophenolreaktion, indem man 10 ccm Harn mit 1—2 ccm Salzsäure kocht. Nach dem Erkalten setzt man 2 ccm einer 3 %igen Karbolsäurelösung und etwas Chlorkalklösung hinzu. Beim Uebersättigen mit Ammoniak muss dann die Flüssigkeit blau werden.

Schmilzt man den Rückstand eines Chloroformauszuges von einem Antifebrinharne mit Mercuronitrat, so entsteht nach I von eine intensiv grün gefärbte Schmelze, die sich in Alkohol mit grüner Farbe löst.

Das Antifebrin setzt in Dosen von 0,25—0,5 g die Temperatur zuverlässig, häufig unerwartet stark herab. Die Tagesdosis darf 4 g nicht übersteigen. Nach Faust²⁾ ist der Grad der Temperaturerniedrigung abhängig von der Höhe des Fiebers (je höher das Fieber, um so tiefer der Abfall) und von der Art desselben; Typhuskranke und Phthisiker werden am stärksten beeinflusst. Der Abfall erfolgt unter leichter Hautrötung und unter mehr oder minder starker Schweisssekretion, die bei Dosen über 0,5 g profus wird, dann die Kranken sehr belästigt und das Auftreten von Miliariabläschen im Gefolge hat. Bei Phthisikern begegnet man den Schweissen durch Combinieren von Antifebrin mit Agaricin.

Der Wiederanstieg der Temperatur erfolgt in einer bedeutenden, wenn auch geringeren Zahl als beim Thallin, plötzlich und ist dann mit Frösteln, das in Schüttelfrost übergehen kann, verbunden.

Gute Erfolge wurden weiter bei Intermittens, Erysipel, Puerperalis, auch bei Pneumonie, Pleuritis und Gelenkrheumatismus erzielt.

Als schmerzstillendes Mittel wird dem Antifebrin durch Dujardin-Beaumetz eine besondere Einwirkung auf das cerebrospinale Nervensystem zugeschrieben. Es setzt die Erregbarkeit des Rücken-

¹⁾ K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIII, p. 12.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1887, Nr. 16. — Einige Litteraturangaben: G. Krieger, Centralbl. f. klin. Med. 1886, Nr. 44. — N. Weinstein, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887, p. 811. — Ther. Monatsh. 1888, p. 45

markes herab; die lancinierenden Schmerzen der Tabiker werden beruhigt (Lépine und Krieger); bei Neuralgien, Migräne, Cephaläen auf anämischer Basis, bei diffusen nervösen Kopfschmerzen ist es von vorzüglicher Wirkung. Von gleich günstigem Erfolge ist es bei den irradierten Schmerzen der verschiedenen akuten und chronisch entzündlichen Affektionen und Neoplasmen, wie Ostitiden, Wunden, Geschwüren, cariösen Prozessen, bei Hemicranie, Schlaflosigkeit, Chorea und Epilepsie und last not least beim Katzenjammer. Die Wirkung nach einer Dosis von 0,25 g tritt meistens nach 20—30 Minuten ein.

Aeusserlich kann es als nicht tonisches, die Eiterung beschränkendes Antisepticum Verwendung finden.

Bei innerlicher Darreichung ist die am häufigsten auftretende Nebenwirkung die Cyanose, die schon nach den kleinsten Dosen, $\frac{1}{16}$ g, eintreten kann. Häufig ist auch Auftreten subnormaler Temperaturen und in Anschluss daran die Gefahr des Kollaps. Bei Nichtfiebernden, die das Antifebrin als Antinervinum erhalten haben, ist der Kollaps am wenigsten zu befürchten, dagegen kann er bei Typhuskranken und bei Kindern schon nach sehr kleinen Gaben eintreten. Es ist daher auch bei Verabreichung von Antifebrin vorsichtige Individualisierung erforderlich.

Nach Herzl¹⁾ sind die Symptome einer Acetanilidvergiftung mit denen einer durch Anilinvergiftung herbeigeführten nahezu identisch. Bei Kaninchen tritt der Tod unter Erscheinungen allgemeiner Paralyse nach 60—90 Minuten ein, wenn es mehr als 0,9 g pro Kilogramm Tier subkutan beigebracht erhält. Durch Gaben von 1,5 g per os werden die Tiere verhältnismässig wenig alteriert. Dem Tode geht zunächst 5—10 Minuten nach Verabreichung ein vollkommenes Erlöschen der Reflexe voraus. Die Atmung wird erst sehr frequent, später unregelmässig, oberflächlich, zeitweilig ganz aussetzend. Motorische Reizerscheinungen fehlen. Urin wird spontan nicht mehr gelassen. Das Blut zeigt sich nach der Intoxikation wesentlich verändert, es ist schwarzrot, deutlich methämoglobinhaltig. Die roten Blutkörperchen reihen sich nicht mehr in Geldrollenform an, sie erscheinen mehr kugelig, scharf begrenzt, in einzelnen Fällen blass, etwas granuliert, selten in „Schatten“. Eine Abnahme der Blutalkalescens ist deutlich bemerkbar. Der gelassene Harn reagiert bald sauer, bald neutral, selten alkalisch. Er ist selten eiweisshaltig, aber sehr urobilinreich. Den Veränderungen der Blutbeschaffenheit stehen

¹⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887, p. 546.

solche in den normalen, automatischen Funktionen der Medulla oblongata zur Seite, welche auf eine Depression des Rückenmarkes hindeuten. Auch die peripheren Nerven sind in Mitleidenschaft gezogen. Erhalten Kaninchen längere Zeit Antifebrin in langsam aufsteigenden Dosen, so weisen Herz, Leber und Nieren bedeutende fettige Degeneration auf. Schnitte der Leber zeigen keine Eisenreaktion.

Die Entdeckung des Antifebrins wurde mit grosser Freude begrüsst, als eine glückliche gepriesen. Glücklich deswegen, weil man in dem Acetanilid einen so ungemein einfach konstituierten Körper von hervorragend antipyretischer Wirkung gefunden hatte, der die Aussicht eröffnete, das Anfangsglied einer grossen neuen Klasse von Antipyreticis zu werden, indem er gestattete, willkürliche Veränderungen in der Konstitution vorzunehmen und deren Einfluss auf die physiologische Wirkung vergleichend zu prüfen. Chemiker und Mediziner überboten sich, das vielverheissende Gebiet auszubeuten. Sie verdienen das Zeugnis, dass sie es mit einer Gründlichkeit gethan haben, die kaum noch etwas zu wünschen übrig lässt. Man vertauschte im Acetanilid die Acetylgruppe mit anderen Säureresten. Schon Cahn und Hepp erstreckten sogleich nach ihrer Entdeckung der antifebrilen Wirkung des Acetanilids ihre Untersuchungen auf die Anilide der Benzoësäure und Salicylsäure. Man behielt die Acetylgruppe im Antifebrin bei und ersetzte den noch freien Imidwasserstoff durch Alkyle oder saure Gruppen. Von diesen Derivaten gelangte das Methylacetanilid unter dem Namen Exalgin in die Therapie, während die Acetylanidoessigsäure sich als durchaus unwirksam erwies. Unwirksam oder toxisch waren die Körper, welche infolge einer im Benzolkern vorgenommenen Substitution durch Carboxyl, Sulfuryl, Alkyl oder Brom entstehen. Nur eine Klasse durch Kernsubstitution erhaltener Körper fesselte das weitgehendste Interesse der Forschung. Es war dies jene, welche in dem Verbleib des Acetanilids beim Passieren des Organismus begründet lag. Die hierbei entstehende p-Amidophenolschwefelsäure liess nach den beim Phenol gemachten Erfahrungen, welches durch Paarung mit Schwefelsäure seine Giftigkeit verliert, keine Wirksamkeit erhoffen. Wohl aber war es das p-Amidophenol selbst, bei dem es sich zeigen musste, ob bei Eintritt einer Hydroxylgruppe in Parastellung zur Amidogruppe des Anilins, dessen antithermischen Eigenschaften erhalten blieben. Das Resultat fiel nicht nur positiv aus, sondern es war insofern ein günstigeres, indem man entdeckte, dass das p-Amidophenol dem Anilin, Phenol, p-Phenylen-

diamin und Hydrochinon gegenüber verhältnismässig ungiftig erschien. Damit war ein neues, weites Arbeitsgebiet eröffnet, traten doch nun zu den Substitutionsveränderungen der Amidogruppe jetzt noch die hinzu, welche sich an der Hydroxylgruppe vornehmen liessen. Weitere Umwandlungen am Benzolkern des p-Amidophenols führten ebenso wie beim Anilin zu keinem Erfolge.

Antinervin

bezeichnet Radlauer, in dem Glauben, eine neue Verbindung, Salicylbromanilid vor sich zu haben, ein Gemenge von 25 Teilen Bromammonium, 25 Teilen Salicylsäure und 50 Teilen Acetanilid. Ritsert¹⁾ widerlegte diesen wissenschaftlichen Irrtum, indem er zugleich nachwies, dass die angegebene Dosis von 4—6 mal täglich $\frac{1}{2}$ —1 g die Maximaldosis des Antifebrins erreicht, dessen toxische Wirkung durchaus nicht durch die Anwesenheit der beiden anderen Präparate herabgemindert wird, wie es denn auch ein in der Litteratur bekannt gegebener Fall von einer schweren Intoxikation erweist. Das Antinervin verdient mit grösserem Rechte den von anderer Seite für ein anderes Präparat erhobenen Vorwurf, dass man derartige Mischungen besser dem Arzte überliesse, welcher die Dosen der Individualität des Patienten entsprechend durch ein Rezept variieren mag. Es kann nicht scharf genug gerügt werden, wenn ein Arzneimittel, über dessen Wesen sich der Hersteller nicht einmal klar geworden ist, mit hochklingendem Namen belegt und in den Handel gebracht wird.

In dieselbe Gattung, wie das Antinervin gehören die folgenden Arzneimittel:

Headin: Gemisch von Antifebrin und Natriumbicarbonat.

Antikol: Gemisch aus 75 Teilen Acetanilid, 17,5 Teilen Natriumbicarbonat und 7,5 Teilen Weinsäure.

Ammonol: Es soll ein Gemisch von 2 Teilen Acetanilid, 1 Teil Natriumbicarbonat, 1 Teil Ammoniumcarbonat und 0,001 Teil Metanilgelb sein.

Salifebrin: Gemisch von Acetanilid und Salicylsäure.

Phenolid, Amerikanisches Heilmittel: Gemisch von Acetanilid und Natriumsalicylat. (Gleiche Teile Acetanilid und Natriumbicarbonat?)

Exodyne: Gemisch aus 90 Teilen Acetanilid, 5 Teilen Natriumbicarbonat und 5 Teilen Natriumsalicylat.

Antikamnin, amerikanisches Heilmittel: Gemisch aus Acetanilid, Coffein und Natriumbicarbonat.

¹⁾ Pharm. Ztg. 1891, p. 393.

Pyretin: Gemisch aus Acetanilid, Coffein, Natriumbicarbonat und Calciumcarbonat.

Neuralgin: Gemisch aus Acetanilid, Natriumsalicylat und Coffein.

Phenatol: Gemisch aus Acetanilid, Coffein, Natriumbicarbonat, Natriumsulfat, Natriumchlorid und Bernsteinsäure.

Die drei isomeren Acettoluide, $C_6H_4(CH_3)NH \cdot COCH_3$, leiten sich von den Homologen des Anilins ($C_6H_5NH_2$), den drei Toluidinen ($C_6H_4(CH_3)NH_2$), in gleicher Weise wie das Acetanilid ab und werden wie dieses dargestellt.

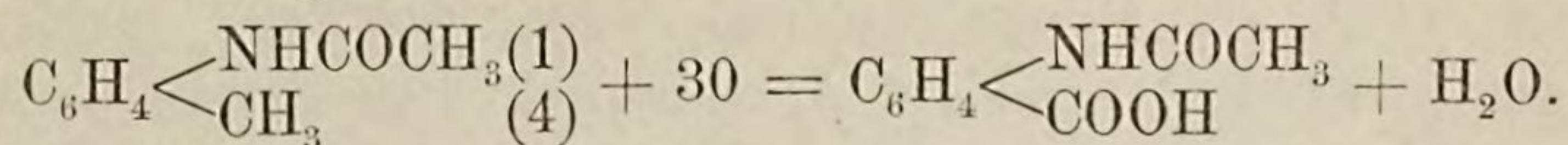
Beim Durchgang durch den Organismus des Hundes verhalten sie sich ganz verschieden¹⁾.

Das Acet-o-toluid erfährt analog dem Acetanilid eine Umwandlung in Methoxycarbanil (Oxycarbamidokresol), welche als Anhydrid der Oxykresylcarbaminsäure aufzufassen ist.

Dieses Produkt findet sich im Hundeharn in einer linksdrehenden gepaarten Verbindung vor.

Die Metaverbindung wird bei Hunden nur zu 20 %, beim Kaninchen zu 50 % zu m-Acetylamidobenzoësäure oxydiert.

Das Acet-p-toluid dagegen wird vollständig in p-Acetylamidobenzoësäure übergeführt.



Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen diesen chemischen Umsetzungen und der temperaturerniedrigenden Wirkung besteht nicht, denn sonst müsste das Acet-o-toluid, das dieselbe Verwandlung im Tierkörper wie das Acetanilid erfährt, diesem in Bezug auf antipyretische Wirksamkeit am nächsten stehen. Das ist nicht der Fall. Antithermische Eigenschaften besitzt nur die Metaverbindung. Diese wie das Paratoluid sind wahrscheinlich ungiftig; dagegen ist die Orthoverbindung giftig.

Die durch Oxydation dieser drei Toluide entstehenden Carbonsäuren sind unwirksam. Ebenso die Verbindungen, welche an Stelle der Carboxylgruppen in den Acetylamidobenzoësäuren die Sulfogruppe enthalten.

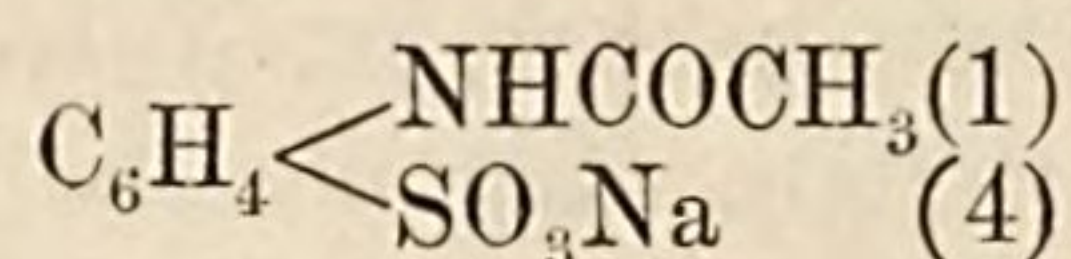
Entgegen diesen Erfahrungen behaupten F. Hoffmann-Laroche & Co.²⁾ neuerdings, dass das acetylsulfanilsaure Natrium als Antipyreticum verwendet wird und dem Antifebrin gegenüber den

¹⁾ M. Jaffé u. P. Hilbert, Zeitschr. f. physiol. Chem. XII, p. 295.

²⁾ D.R.P. 92796.

grossen Vorteil hätte, wasserlöslich zu sein und daher viel rascher zu wirken. Auch das Magnesium- und Eisensalz hätten sich als Arzneimittel wertvoll erwiesen.

Sie erhalten das acetylsulfanilsaure Natrium, Cosaprin



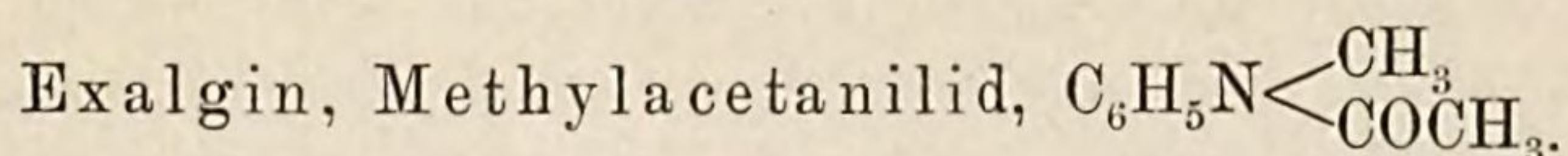
durch 6—8stündiges Erhitzen von p-sulfanilsaurem Natrium und Eisessig. Nach Abdestillieren der Essigsäure, Lösen in wenig Wasser, Filtrieren und Fällung mit 98—99 %igem Alkohol.

Weisse mikrokristallinische, hygroskopische (!) Masse.

p-Bromacetanilid $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNH}(\text{COCH}_3)$, Antiseptin oder Asepsin, das durch Eintragen von 160 Teilen Brom in eine Eisessiglösung von 135 Teilen Acetanilid erhalten wird, bildet farblose monokline Prismen, die bei 165° schmelzen und in Wasser so gut wie unlöslich sind, aber aus Alkohol umkristallisiert werden können. Asepsin ist nach Cattani innerlich mit äusserster Vorsicht zu verabreichen. Aeusserlich wird es als Antisepticum empfohlen.

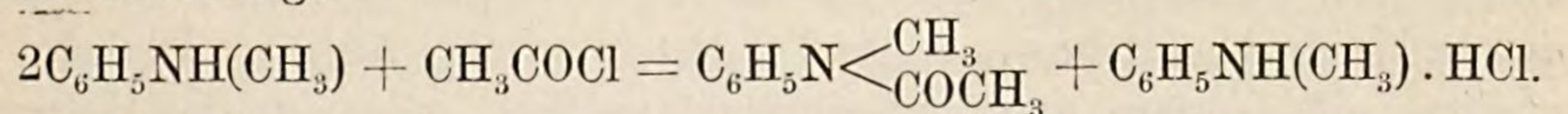
Die entsprechende Jodverbindung bildet rhombische Tafeln vom Schmelzpunkt $181,5^\circ$, ist ziemlich in siedendem Wasser löslich, dagegen wenig in kaltem. Sie wird vom Organismus gar nicht resorbiert, ist also auch wirkungslos¹⁾.

Den Acettoluiden isomer ist das



Es leitet sich vom Acetanilid in der Weise ab, dass der darin noch freigebliebene Imidwasserstoff durch die Methylgruppe ersetzt ist. Das Methylacetanilid wurde bereits 1874 von A. W. v. Hofmann dargestellt, aber erst 1889 von Dujardin-Beaumetz und Bardet auf seinen therapeutischen Wert untersucht²⁾.

Darstellung. Aus Monomethylanilin und Acetylchlorid nach der Gleichung:



215 Teile gut getrocknetes Monomethylanilin, welche durch Dimethylanilin verunreinigt sein dürfen, werden in einen mit Rückflusskühler und Tropftrichter versehenen Rundkolben gebracht und langsam

¹⁾ Prager, Med. Wochenschr. 1891, Nr. 4 u. 5.

²⁾ Litteraturzusammenstellung von Rabow, Ther. Monatsh. 1890, p. 243.
Bunzel, Künstliche Fiebermittel.

80 Teile Acetylchlorid hinzutropfen gelassen. Die Reaktion erfolgt momentan unter starker Selbsterwärmung und ist nach Einlaufen des Chlorids beendet, sobald die Temperatur stark heruntersinkt. Das Reaktionsprodukt wird hierauf in siedendes Wasser eingetragen, aus dem das Methylacetanilid beim Erkalten auskrystallisiert. Aus der eingeeengten Mutterlauge erhält man weitere Mengen des Produktes, während das zur Bindung der freigewordenen Salzsäure zweite Molekül Methylanilin durch Destillation mit Kalk im Wasserdampfstrom aus ihr zurückgewonnen wird.

Das Methylacetanilid bildet, nochmals aus Wasser umkrystallisiert, lange, weisse, geruch- und geschmacklose Nadeln, die sich in kaltem Wasser schwer, in Alkohol oder alkoholischen Flüssigkeiten leicht lösen. Schmelzpunkt 100° . Siedepunkt zwischen 240 und 250° . Durch Kochen mit Natronlauge wird das Exalgin nur unvollkommen in seine Komponenten gespalten, viel leichter gelingt es durch konzentrierte Salzsäure.

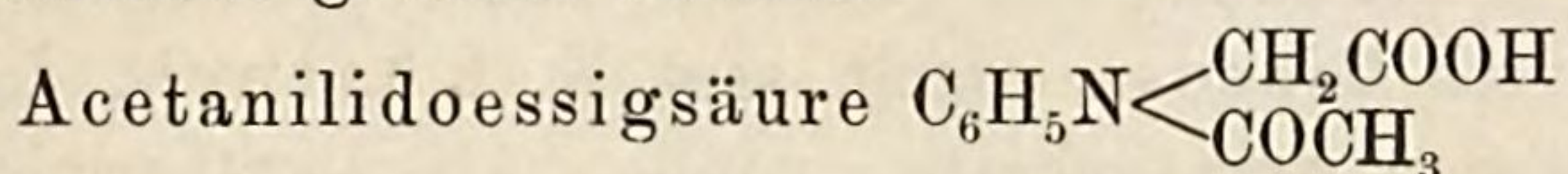
Das Exalgin soll frei von salzsaurem Methylanilin sein. 1 g mit 10 ccm Wasser geschüttelt, filtriert, darf im Filtrat mit Silbernitrat keine Salzsäurereaktion ergeben. Nach Ritsert¹⁾ dient zur Unterscheidung des Exalgins vom Antifebrin, Phenacetin und Methacetin das Verhalten derselben beim Lösen in Salzsäure und das Auftreten von Färbungen auf Zusatz von Salpetersäure. 0,1 g Exalgin löst sich in 1 ccm Salzsäure vollkommen auf und fällt nicht wieder aus, wie Acetanilid, bleibt auch auf Zusatz von einem Tropfen konzentrierter Salpetersäure völlig farblos, während Methacetin rotbraun gefärbt wird und Phenacetin in Salzsäure kaum löslich ist.

Das Exalgin empfiehlt sich als Antipyreticum nicht, weil die Dosen zu gross sein müssen und dann seine Anwendung bei fiebernden Kranken zu gefährlich ist. Eine umso grössere Bedeutung hat es als schmerzstillendes Mittel bei den verschiedenen Arten von Kopfschmerzen, bei Migräne, Trigeminusneuralgien, bei Ohrenschmerzen infolge von Furunkulose oder Abscessen, bei Angina pectoris und bei den lancinierenden Schmerzen der Tabiker, sowie bei Chorea. Diabetes mellitus soll insofern günstig beeinflusst werden, indem es die Harnmenge und Zuckerausscheidung erheblich herabsetze.

Als unangenehme Nebenerscheinungen werden Ohrensausen, Müdigkeit, ein Gefühl von Berauschtsein und Ikterus genannt, sehr vereinzelt Cyanose, Verdauungsstörungen, Brechneigungen und Exan-

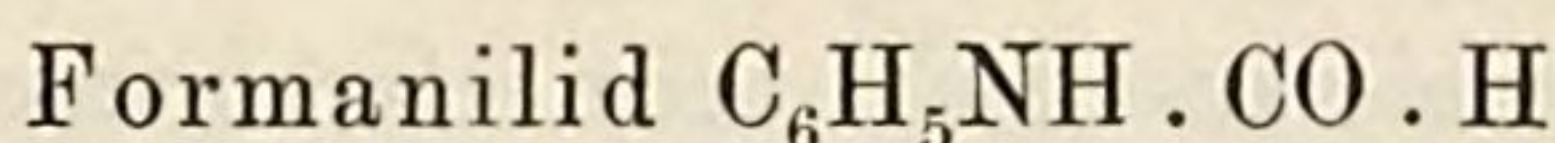
¹⁾ Pharm. Ztg. 1889, p. 754.

theme. P. Binnet ist mit Cahn und Hepp der Ansicht, dass Exalgin von grösserer Giftigkeit als Antifebrin ist. Wie alle Anilinderivate ist es für die roten Blutkörperchen nicht unschädlich, wenn es auch nicht so leicht wie Antifebrin zu Methämoglobinbildung führen soll. Immerhin muss in Rücksicht hierauf vor zu grossen Dosen und lange fortgesetztem Gebrauch gewarnt werden.

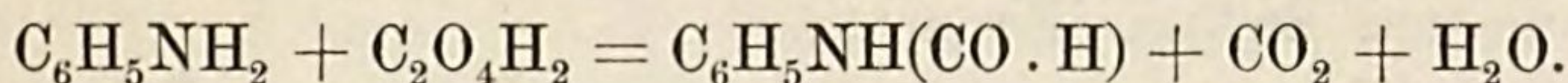


passiert unzersetzt und wirkungslos den Organismus (Penzoldt).

Von den Aniliden, welche an Stelle der Acetylgruppe andere Säurereste enthalten, ist keines annähernd zu der Bedeutung wie das Acetanilid gelangt.

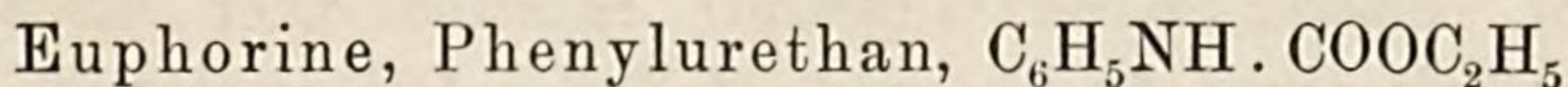


wird beim raschen Destillieren von 93 Teilen Anilin mit den molekularen Mengen krystallisierter oder entwässerter Oxalsäure erhalten.

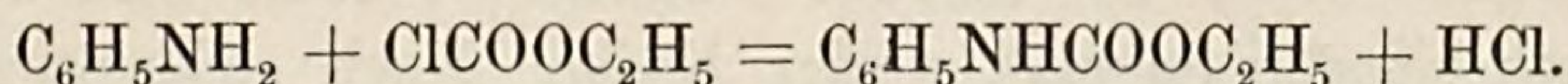


Ferner erhält man es aus Anilin und Ameisensäureester. Es bildet farblose, bei 46° schmelzende Krystalle, die in Wasser ziemlich leicht, in Alkohol leicht löslich sind. Es spaltet sich mit verdünnten Säuren in seine Komponenten.

Formanilid wirkt antipyretisch und antineuralgisch; äusserlich, energischer blutstillend als Antipyrin; auf Schleimhäuten in Substanz oder in 20 %iger Lösung anästhesierend¹⁾ bzw. analgetisch. Letztere Wirkung fand Neumann bei 50 %iger Lösung schwächer als die des Cocaïns, aber stärker als die reine 50 %ige Antipyrinlösung. Tauszk²⁾ hält es bei Gaben von 0,15—0,25 g 2—3mal täglich für unschädlicher als Antifebrin, aber man wird sich wohl Penzoldt anschliessen müssen, der es für giftiger hält und Cyanose nicht selten nach 0,25 g beobachtet hat.



wird erhalten durch Einwirkung von Chlorameisenester auf Anilin.



Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, erhält man es als farbloses Krystallpulver, welches bei 49—50° schmilzt, schwer löslich in kaltem Wasser, etwas leichter löslich in heissem Wasser ist; sehr leicht löslich in Alkohol und Aether, löst es sich auch in Wein und

¹⁾ Preisach, Ther. Monatsh. 1894, p. 284.

²⁾ Ther. Monatsh. 1893, p. 186.

anderen alkoholischen Flüssigkeiten. Von kalter konzentrierter Schwefelsäure wird es farblos gelöst und beim Erhitzen auf dem Platinblech muss es ohne Rückstand verbrennen. Es darf keine Salzsäurereaktion ergeben. Sein Geschmack ist anfangs kaum merklich, später brennend nelkenartig.

Ueber die Wirkung des Phenylurethans, welches seinen Namen Euphorine durch Giacosa erhielt, sagt H. Köster¹⁾, dass es keine Lücke in unserem Arzneischatze ausfülle. Als Antithermicum setzt es in Dosen von 0,1—0,5 g bis täglich 1,5—2,0 g die Temperatur in individuell schwankender Grösse, die keine Gesetzmässigkeit feststellen lässt, herab. Das Maximum des Abfalls ist nach 2—3 Stunden erreicht. Kein vermehrtes Wärmegefühl, keine Rötung der Haut, jedoch reichlicher Schweissausbruch beim Herabsinken, selten Frösteln bei dem ziemlich schnellen Ansteigen der Temperaturkurve. Angewendet bei Phthisis, Angina tonsillaris, Febris typhoïdes, Influenza, Pneumonie und Endocarditis acuta.

Als Antirheumaticum leistet es Gutes bei acuter Polyarthrit²⁾.

Als Antineuralgicum scheint es nach Köster anderen Mitteln im allgemeinen gleichwertig zu sein. Es soll hierbei in Dosen von 4 bis 5 mal 0,4 g täglich keine unangenehme Nebenwirkungen verursachen. Bei Fiebernden ist hin und wieder eine geringe Cyanose beobachtet worden. Methämoglobinbildung soll nicht stattfinden.

Nach Pinna Pintor³⁾ besitzt es erhebliche antiseptische Eigenschaften. Bei leicht adstringierender Wirkung ist es nicht reizend, erzeugt keine Granulationen und zieht keine Vergiftungserscheinungen nach sich. Dem Jodoform gegenüber besitzt es einen angenehmen, aromatischen, zarten Geruch. Man hat es in Pulverform bei Brandwunden, Herpes Zoster, Ulcera und Analgeschwüren angewendet.

ω -Chloracetanilid $C_6H_5NH.COCH_2Cl$ ⁴⁾.

Wird erhalten durch langsames Erhitzen einer Mischung von 129 Teilen salzsauren Anilins und 93 Teilen Chloracetamids im Oelbade auf 120—130°. Die anfangs schmelzende Masse wird durch den sich ausscheidenden Salmiak wieder breiig. Nach einer Stunde wird die Reaktionsmasse mit Wasser behandelt, worin sie beim Kochen ziemlich löslich ist, und die Lösung filtriert. Im Filtrat fällt dann das ω -Chloracetanilid beim Erkalten in weissen Kryställchen aus.

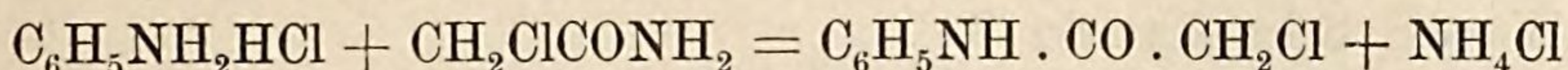
¹⁾ Ther. Monatsh. 1892, p. 397.

²⁾ F. Adler, Wiener med. Wochenschr. 1891, Nr. 17.

³⁾ Ther. Monatsh. 1893, p. 425.

⁴⁾ Farbenfabr. vorm. F. Bayer & Co., Elberfeld. D.R.P. 84654.

Seine Bildung ist nach der Gleichung

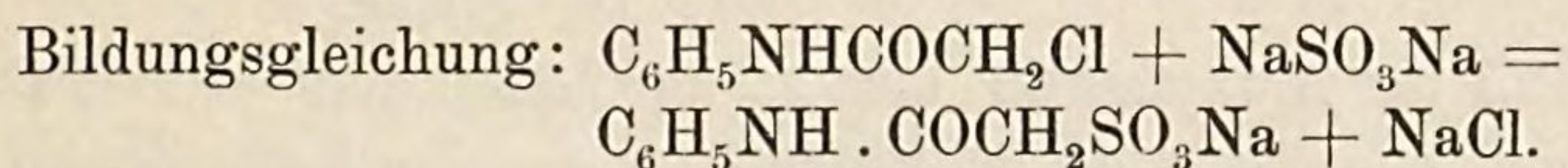


vor sich gegangen. Der Körper ist in heissem Wasser ziemlich, in kaltem schwer löslich, in Alkohol leicht löslich. Er schmilzt bei 135° und greift die Schleimhäute sehr an, dürfte deshalb wohl kaum medizinische Verwendung finden, sondern namentlich als Ausgangsmaterial für den folgenden Körper dargestellt sein.

ω -Acetanilidsulfosäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \cdot \text{COCH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ¹⁾

ist dem Bestreben entsprungen, in ihrem Natronsalz ein in Wasser leicht lösliches Antipyreticum der Acetanilidklasse zu erzielen. Während die Sulfogruppe, in den Kern eingeführt, die antifebrile Wirkung aufhebt, sind nach Angabe der Farbenfabriken vorm. F. Bayer & Co. der ω -Sulfosäure die antipyretischen Eigenschaften erhalten geblieben.

Dieselbe wird dargestellt aus gleichen Molekülen von ω -Chloracetanilid und Sulfiten, indem dieselben in wässriger Lösung zum Kochen erhitzt werden. Dabei löst sich das sehr schwer lösliche ω -Chloracetanilid ziemlich rasch auf. Wenn die Lösung vollständig eingetreten ist, wird kochend heiss filtriert. Aus dem Filtrat krystallisiert beim Erkalten das Natriumsalz der ω -Acetanilidsulfosäure in perlmutterglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 284° aus.



Benzocoll, Glycocollanilid $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}(\text{COCH}_2\text{NH}_2)$

hat neben den antipyretischen Eigenschaften auch die toxischen des Acetanilids beibehalten. Es krystallisiert mit $1\frac{1}{2}$ Molekülen Krystallwasser in derben Nadeln. Schmelzpunkt 62° , vorher geschmolzen und wieder erstarrt, Schmelzpunkt 55° .²⁾

Das Diglycocollanilid $(\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_2)_2\text{NH}$ schmilzt bei $140,5^\circ$.

Dimethylglycocollanilid $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \cdot \text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Krystallisiert aus Ligroin in grossen, glänzenden Blättern, die bei 35° schmelzen. Die Salze sind zerfliesslich.

Glycocoll-o-Toluid krystallisiert aus Wasser in langen, glänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt 66° .

Diglycocoll-o-Toluid schmilzt bei 155° .

¹⁾ Farbenfabr. vorm. F. Bayer & Co., Elberfeld. D.R.P. 79174.

²⁾ W. Majert, D.R.P. 59121.

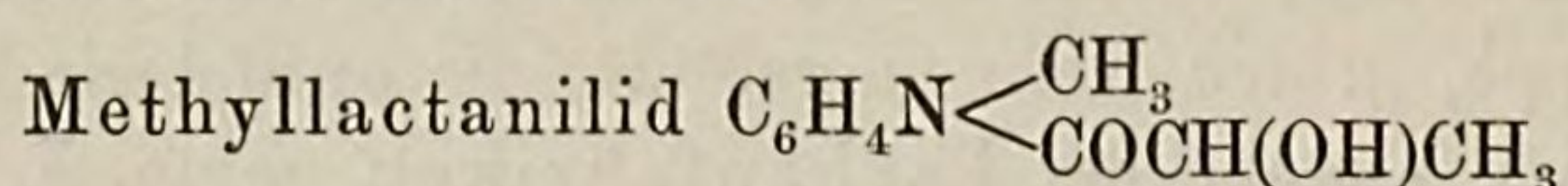
Glycocoll-m-Toluid. Lange Spiesse, ziemlich schwer löslich in Wasser, Schmelzpunkt 74° .

Diglycocoll-m-Toluid schmilzt bei $150,5^{\circ}$.

Glycocoll-p-Toluid. Lange, wasserhaltige Nadeln, die bei $94-95^{\circ}$ schmelzen, Schmelzpunkt des krystallwasserfreien Körpers 107° .

Diglycocoll-p-Toluid schmilzt bei $150,5^{\circ}$.

Auf die Darstellung der Lactyl- und Aethyl- und Aethylanilinderivate des Methyl- und Aethylanilins durch Erhitzen dieser Basen mit Milchsäureestern, Milchsäureanhydrid oder mit Lactid, oder auch ihrer milchsauren Salze hat die Chem. Fabrik vorm. Goldenberg Geromont & Co. in Winkel ein Patent genommen: D.R.P. 70250.



wird nach diesem Patent beispielsweise erhalten, indem 16 kg Milchsäureanhydrid mit 22 kg Methylanilin im offenen Gefässe 5—10 Stunden lang auf 180° erhitzt werden. Das mit Wasserdampf vom Methylanilin befreite Reaktionsprodukt wird aus Wasser umkrystallisiert. Derbe, farblose Prismen vom Schmelzpunkt 89° , leicht löslich in Chloroform, Benzol, Alkohol und Wasser, sehr schwer löslich in kaltem Ligroin.

Das Aethyl-lactanilid $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{COCH(OH)CH}_3 \end{smallmatrix}$ kann durch Erhitzen von 25 kg Aethylanilin mit 14 kg Lactid auf $170-180^{\circ}$ erhalten werden. Die Reaktion ist beendet, wenn eine herausgenommene Probe sich nahezu klar in Wasser löst. Bildet aus Wasser derbe, farblose, bei $83,5^{\circ}$ schmelzende Prismen von ungefähr den gleichen Löslichkeitsverhältnissen wie die Methylverbindung. Beide besitzen antipyretische Eigenschaften. Sie können auch aus den entsprechenden Halogenprodukten hergestellt werden. Darstellung dieser und Umwandlung in die Lactyl- und Aethyl- und Aethylanilinderivate siehe bei den entsprechenden Phenetidinderivaten.

α -Chlorpropionyl-Methylanilid¹⁾ $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCHClCH}_3 \end{smallmatrix}$ krystallisiert aus heissem Ligroin in grossen rhombischen Tafeln vom Schmelzpunkt $51-52^{\circ}$, unlöslich in kaltem Wasser, leicht löslich in absolutem Alkohol, Chloroform, Benzol, schwer in Aether und Ligroin löslich.

α -Chlorpropionyl-Aethylanilid $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{COCHClCH}_3 \end{smallmatrix}$ ist ein Oel.

¹⁾ D.R.P. 85212.

β -Amidocrotonsäureanilid $C_6H_5NH[COCH = C(NH_2)CH_3]$
und

β -Methylamidocrotonsäureanilid
 $C_6H_5NH[COCH = C(NHCH_3)CH_3]$

werden nach einem von den Höchster Farbwerken genommenen Patente¹⁾ dargestellt, indem man Acetessigsäureanilid unter Erwärmen in der zehnfachen Menge Wasser unter allmählichem Eintragen von überschüssigem Ammoniak bzw. Methylamin löst. Ist dies geschehen, so lässt man erkalten, wobei sich eine dem Ausgangsmaterial ähnliche Substanz abscheidet.

Das β -Amidocrotonsäureanilid krystallisiert aus Alkohol in weissen Nadeln, die in Wasser fast unlöslich sind und bei 144—145° schmelzen. Die Lösung reagiert neutral, doch zeigt der Körper basische Eigenschaften, indem er sich in Salzsäure leicht löst.

Das methylierte Produkt schmilzt bei 140—144°, ist in Wasser schwer löslich, leichter in heissem Alkohol, aus dem es in weissen Krystallen erhalten wird. Unter Einhaltung ganz bestimmter Bedingungen liefern die Körper durch Oxydation Pyrazolonderivate.

C. F. Boehringer & Söhne, Waldhof²⁾ besprechen einen Körper von antipyretischen Eigenschaften, den sie erhalten haben, indem sie 1 kg Amidocrotonsäureanilid mit etwa 1½ kg Essigsäureanhydrid am Rückflusskühler kochten. Nach dem Erkalten setzten sie Wasser hinzu und nahmen das auf Zusatz von Pottasche sich auscheidende Oel mit Aether auf. Nach Verdunstung des Aethers wird das Oel krystallinisch und bildet farblose Krystalle vom Schmelzpunkt 98°, die leicht in Benzol und Toluol, sehr leicht in Wasser, Alkohol und Chloroform löslich sind. Der Körper ist beständig gegen Alkalien und Säuren, besitzt stark basische Eigenschaften und unterscheidet sich so nicht nur von dem leicht in seine Komponenten zertallenden Amidocrotonsäureanilid, sondern auch von einem Acetylamidocrotonsäureanilid, welches hätte erwartet werden können.

Die Anilide der Phenoxacetsäure³⁾ $C_6H_5NH(COCH_2OC_6H_5)$ und der o-m-p-Kresoxacetsäuren⁴⁾ $C_6H_5NH(COCH_2OC_6H_4 \cdot CH_3)$ werden nach C. Lederer im Organismus in ihre Komponenten gespalten. Während aber beim Acetanilid die physiologische Wirksamkeit sich nur auf den einen Teil der Spaltung, auf das Anilin erstreckt, macht

¹⁾ D.R.P. 66808.

²⁾ D.R.P. 73155.

³⁾ Handwörterbuch Beilstein, Bd. II, p. 428.

⁴⁾ Ber. 26, Ref. 197.

sich dieselbe bei den Phenoxacetaniliden auch in Bezug auf den anderen Teil geltend, indem der Phenoxacetsäure antiseptische Eigenschaften zukommen. Die Präparate sollen sich demnach gleichzeitig durch antipyretische und antiseptische Eigenschaften auszeichnen.

Benzanilid $C_6H_5NH(CO \cdot C_6H_5)$ ist ein weisses, in Wasser schwer lösliches Krystallpulver, von welchem es nach v. Mering¹⁾ der dreifachen Dosis vom Acetanilid bedarf, um den gleichen Abfall zu bewirken. Seine antifebrile Wirkung entspricht demnach nicht dem Verhältnis seines höheren Molekulargewichtes, welches 3 g Benzanilid für 2 g Antifebrin verlangt hätte.

Salicylanilid $C_6H_5NH(CO \cdot C_6H_4 \cdot OH)$ und das Anisanilid $C_6H_5NH(CO \cdot C_6H_5 \cdot OCH_3)$ besitzen selbst in grossen Gaben nur eine äusserst geringe fieberwidrige Kraft.

Das Gallanilid (Gallanol) $C_6H_5NH[CO \cdot C_6H_2(OH)_3]$ und das Chinanilid $C_6H_5NH[CO \cdot C_6H_7(OH)_4]$ sind wirkungslos.

Es wurde oben darauf hingewiesen, dass das p-Amidophenol bei guter antipyretischer Wirksamkeit nicht die Giftigkeit des Anilins besässe. Immerhin ist sie noch gross genug. Kaninchen zeigen nach Gaben von 2 g Methämoglobinämie, noch empfindlicher sind Hunde. Beim Kaninchen tritt nach Gaben von 2—3 g pro Kilogramm Körpergewicht, per os gegeben, ein Vergiftungsbild hervor, dessen hauptsächliche Züge nach Treupel²⁾ sind: klonische und tonische Krämpfe der Extremitätenmuskulatur, Steigerung der Atmungsfrequenz, Aufhebung der willkürlichen Beweglichkeit bei noch erhaltener Reflexerregbarkeit, Herabsetzung der Schmerzempfindung und schliesslich Streckkrämpfe, denen bald das Erlöschen der Atmung und der Stillstand des Herzens in Diastole folgen. Bei intravenöser Injektion von 1—2 g treten dieselben Erscheinungen in rascherer Zeitfolge und noch markanter auf. Die Organe eines zu Grunde gegangenen Tieres sind auffallend braunrot gefärbt. Auch ist die fieberwidrige Wirkung zu schroff, als dass es hätte Verwendung finden können. 0,5 g setzen unter starkem Schweiss innerhalb 2—3 Stunden die Temperatur herab, in der gleichen Zeit erfolgt der Anstieg unter Frostschauder.

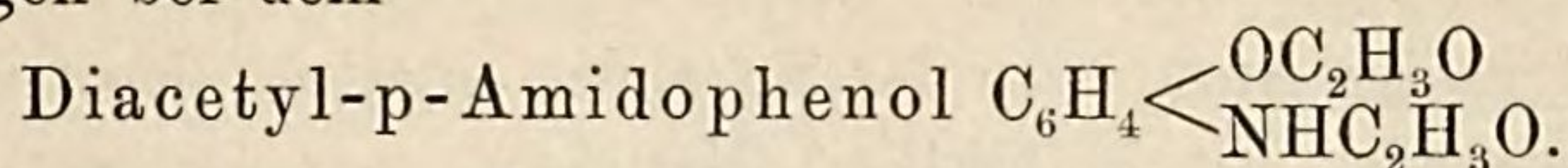
Auch das Acetyl-p-Amidophenol $C_6H_4 \begin{smallmatrix} OH \\ \diagup \\ NHCOCH_3 \end{smallmatrix}$ empfiehlt sich nach v. Mering³⁾, trotz prompter antifebriler und antineuralgischer Wirkung nicht zu medizinischem Gebrauche, wenn auch die Neben-

¹⁾ Ther. Monatsh. 1893, p. 577.

²⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1895, p. 223.

³⁾ Ther. Monatsh. 1893, p. 577.

wirkungen schon mehr abgeschwächt sind. Seine Giftwirkung ist dieselbe wie beim Amidophenol. Noch weiter vermindert sind die Nebenwirkungen bei dem



Von Kaninchen und Hunden in Dosen von 2—3 g ohne Schaden vertragen, setzte es bei Typhuskranken die Temperatur stark herab. Abfall und Aufstieg erfolgen allmählicher als durch die Monoacetylverbindung, deshalb sind Schüttelfröste, wenn auch nur um wenig, seltener. Bei Neuralgien wirkt es schmerzstillend. Seiner Nebenwirkungen wegen steht es dem Phenacetin nach.

Ersetzt man im Acetyl- und Diacetyl-amidophenol die Essigsäurereste durch Propionyl- oder Butyrylgruppen, so erhält man nach v. Mering sehr leicht krystallisierende, selbst in heissem Wasser sehr schwer lösliche Substanzen. Fast geschmacklos, haben auch sie antifebrile und analgetische Eigenschaften, ohne jedoch Vorzüge vor den Acetylverbindungen zu besitzen.

Durch Ersatz des Hydroxylwasserstoffes im p-Amidophenol durch Methyl oder Aethyl entstehen das p-Anisidin $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ bzw. das p-Phenetidin $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$.

Freies Phenetidin wirkt nach den Untersuchungen von Braatz und Heuck giftig. Wird es längere Zeit in sehr kleinen Dosen gegeben, so erzeugt es schwere Nephritis. Sein salzsaures Salz ruft bei Kaninchen in Gaben von 1—2 g Methämoglobinämie und andere Vergiftungserscheinungen hervor, während die gleiche Menge Phenacetin ohne Nachteile vertragen wird (Fr. Müller). Fiebernden gegenüber in Form des Chlorhydrats, des Tartrates oder Salicylates gegeben, erweist es sich von schroffer Wirkung, dass seine Verwendung ausgeschlossen ist. Ueber citronensaures Phenetidin, Citrophén, vergl. Seite 70.

Die Formylverbindungen des Anisidins und Phenitidins reizen nach Jansen die Schleimhaut des Intestinaltractus heftig schon in geringen Dosen, bei denen ein sicherer antifebriler Erfolg noch nicht zu erhoffen steht, und sind daher zu innerlichem Gebrauche wertlos. Die Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer & Co., Elberfeld, hatten eine ausserordentlich grosse Einwirkung des Formylphenetidids auf das Rückenmark festgestellt, und hatten gehofft, dass es bei krankhaften Zuständen von Wichtigkeit werden würde, vermag es doch die Wirkung des Strychnins aufzuheben.

Zur Darstellung werden 50 kg salzsaures p-Phenetidin, 20 kg trockenes ameisensaures Natron und 5 kg Ameisensäure am Rückflusskühler zusammengeschmolzen. Das Formylphenetidid, welches durch wiederholtes Auskochen der Schmelze entzogen worden ist, bildet weisse, glänzende, geschmacklose Blättchen vom Schmelzpunkt 69° . Sie sind in kaltem Wasser wenig löslich, leichter in heissem Wasser, sowie in Alkohol, Aether etc. — Das Formylanisidid schmilzt bei 81° ¹⁾.

Ueber den Einfluss von Alkylgruppen, die in das monoacetylierte Amidophenol eingetreten sind, auf die physiologische Wirksamkeit haben Hinsberg und Treupel ²⁾ Untersuchungen angestellt. Sie gehen von der wohlbegründeten Annahme aus, dass die antipyretischen und teilweise auch die antalgischen Wirkungen an die Bildung von p-Amidophenol oder p-Acetylamidophenol im Organismus geknüpft sind, und kommen zu dem Resultate, dass durch Einführung von Alkylgruppen an das Hydroxyl des Acetylamidophenols seine antipyretischen Eigenschaften erhalten bleiben. Die antalgischen Eigenschaften werden verstärkt, und die Giftigkeit wird im allgemeinen verringert. Das Maximum der antipyretischen (antineuralgischen) Wirksamkeit liegt bei der Methylgruppe, die geringste Giftigkeit besitzt die Aethylgruppe. Die antipyretischen Eigenschaften nehmen mit steigender Grösse der substituierenden Alkylgruppen an Stärke langsam ab. Wird bei gleichzeitiger Besetzung der Hydroxylgruppen durch Aethyl der Imidwasserstoff durch Alkyle ersetzt, so liegt die stärkste antineuralgische und narkotische Wirkung beim Methyl. Methylphenacetin hat kräftigere analgetische Eigenschaften als Phenacetin ($0,5 \text{ g} = 2 \text{ g}$). Ihm stehen jedoch seine giftigen Eigenschaften entgegen (Gastrische Erscheinungen, Albuminurie). Diese Giftigkeit kommt dem Aethylphenacetin bei guter antineuralgischer Wirkung nicht zu.

Methacetin ³⁾, Acet-p-Amisidin $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{NH}(\text{COCH}_3) \end{matrix}$.

Es wird ebenso dargestellt wie das später zu besprechende Phenacetin und bildet weisse, bei 127° schmelzende Blättchen, die in kaltem Wasser schwer (1 Teil in etwa 350 Teilen von 15°), leichter in warmem Wasser und sehr leicht löslich in Alkohol sind. Das Präparat ist geruchlos und von salzig-bitterem Geschmack. Die letale Dosis beträgt beim Kaninchen 3 g. Der Harn der Versuchstiere zeigte reduzierende Eigenschaften.

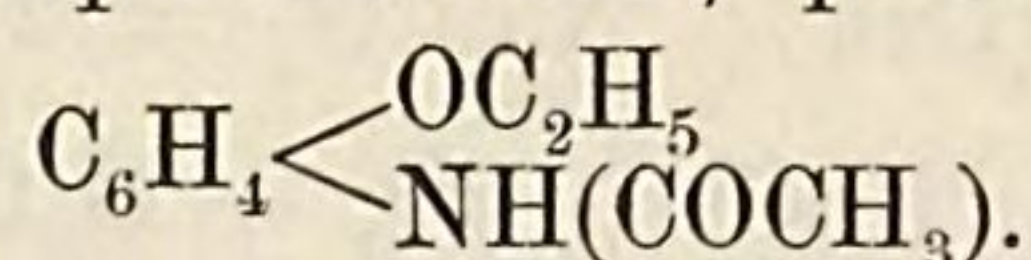
¹⁾ D.R.P. 49075†.

²⁾ Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. XXXIII, p. 216.

³⁾ Zusammenstellung der Litteratur von Falk. Ther. Monatsh. 1890, p. 315.

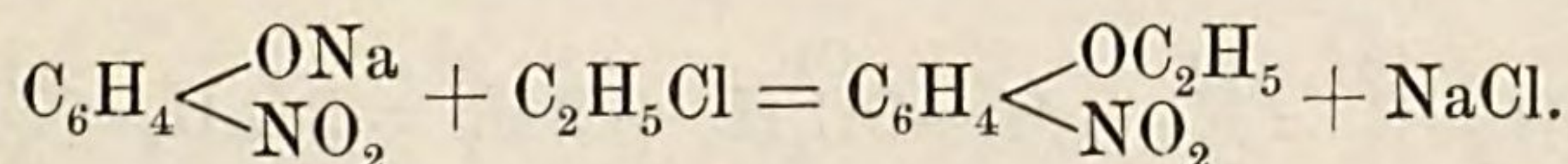
Als Antipyreticum wurde das Methacetin von Mahnert empfohlen. Es konnte sich aber nicht einbürgern, weil seine Nebenwirkungen wesentlich unangenehmer sind als die des Phenacetins. Namentlich sind die Schweissausbrüche äusserst heftig. Bei Phthisikern sollen die Nachtschweisse in höherem Grade nach Aussetzen des Mittels als vor dem auftreten, so dass eine deutliche Abnahme der Körperkraft nach einigen Tagen bemerkbar ist. Cyanose, subnormale Temperaturen und Kollaps sind nicht selten, so dass die äusserste Vorsicht bei der Dosierung geboten ist.

Phenacetin, Phenedin, Phenin, Fenina, p-Acetamidophenetol, p-Acetphenetidin, p-Oxäthylacetanilid.

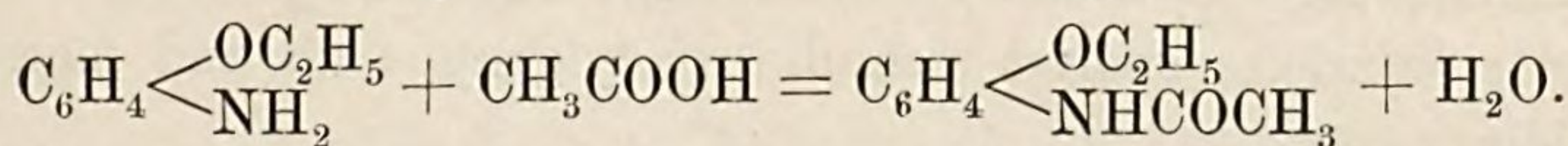
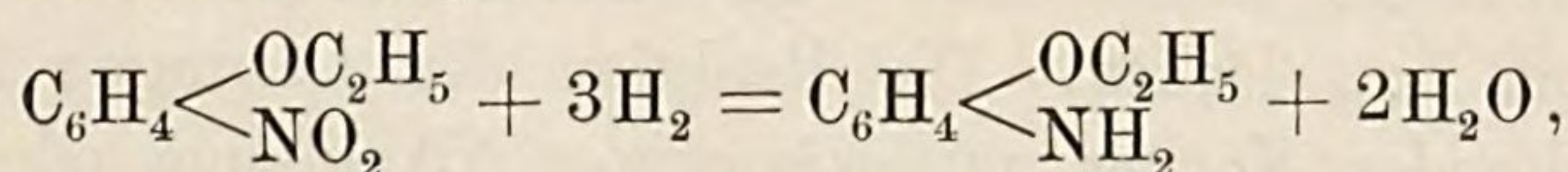


Das Acet-p-Phenetidin wurde im Jahre 1887 von Hinsberg und Kast¹⁾ als Antipyreticum empfohlen und von den Farbfabriken vorm. F. Bayer & Co. Elberfeld unter dem Namen Phenacetin²⁾ zuerst in den Handel gebracht.

Die Darstellung erfolgt nach verschiedenen Methoden. Nach der ersten geht man vom p-Nitrophenol aus, welches in Form des Natronsalzes durch Behandlung mit Halogenäthyl in p-Nitrophenetol übergeführt wird.



Aus dem Nitrokörper wird durch Reduktion das Amidoprodukt gewonnen und das erhaltene Phenetidin durch Kochen mit Eisessig am Rückflusskühler acetyliert:



Nach einem anderen Verfahren, auf welches E. Täuber ein Patent³⁾ erhalten hat, wird zunächst p-Acetylamidophenol⁴⁾ dargestellt und dieses äthyliert. 15 Teile Acetyl-p-Amidophenol werden im Druckgefäss mit 16,5 Teilen ätherschwefelsaurem Kalium vermischt

¹⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887, p. 145.

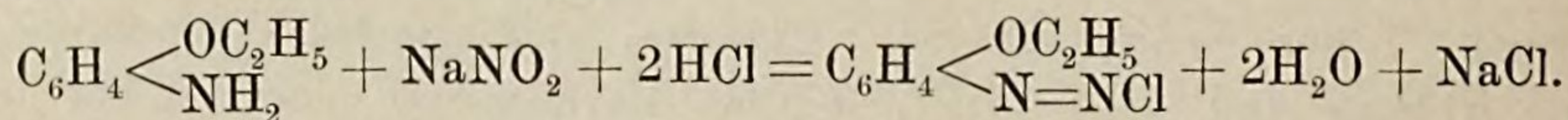
²⁾ Ueber Wortschutz des Phenacetins vergl. Chem. Ztg. 1896, p. 52, 95, 105, 362, 602.

³⁾ D.R.P. 85988.

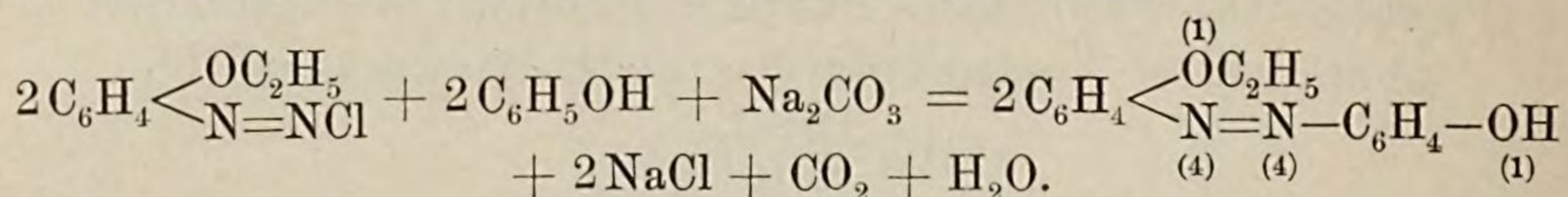
⁴⁾ Morse, Ber. II, p. 232.

und das Gemenge mit einer Lösung von 4 Teilen Aetznatron in 50 Teilen 60 %igen Spirit übergossen. Nach 4stündigem Erhitzen auf 150° wird mit der 3fachen Menge Wasser angerührt, wobei ein schon ziemlich reines Phenacetin auskrystallisiert.

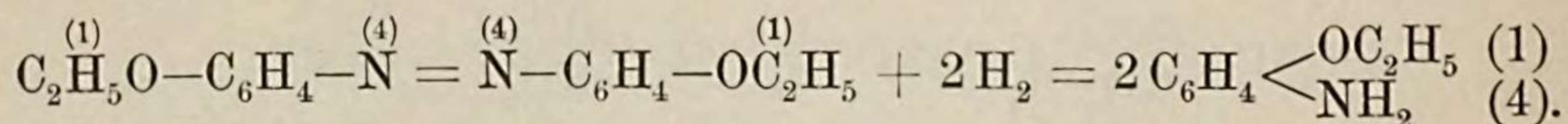
Nach der dritten Methode wird das p-Phenetidin mit Natriumnitrit und Salzsäure diazotiert:



Das erhaltene p-Oxäthyldiazobenzol kombiniert man mit Phenol in sodaalkalischer Lösung zu Monäthyl-dipara-Dioxyazobenzol



Diese Azoverbindung wird als Natronsalz bei 150° mit Bromäthyl äthylirt und man erhält das Dipara-Diäthoxyazobenzol. Reduziert man diesen Körper, so spaltet er sich in zwei Moleküle p-Phenetidin, von denen das eine zur Gewinnung von Phenacetin acetyliert wird, während das andere wieder diazotiert, mit Phenol kombiniert und weiter wie oben behandelt wird, um abermals aus einem Moleküle Phenetidin und einem Moleküle Phenol 2 Moleküle der ersteren zu erzielen. Der Spaltungsprozess erfolgt nach der Gleichung:



Das Phenacetin krystallisiert in weissen, glänzenden Blättchen, welche bei 135° schmelzen, in etwa 1500 Teilen kalten oder 80 Teilen siedenden Wassers löslich sind. In kaltem Alkohol sind sie 1:16, in siedendem 1:2 löslich. Die Reaktion der Lösungen ist neutral. Beim anhaltenden Kochen mit wässriger Alkalilauge oder mit konzentrierter Salzsäure spaltet sich die Acetylgruppe ab und man erhält Phenetidin zurück.

Nach Müller¹⁾ tritt die Spaltung in Essigsäure und Phenetidin weder durch den sauren Magensaft oder Pepsinsalzsäure noch durch den alkalischen Pankreasauszug ein. Das Phenetidin kann durch weiteres Erhitzen mit starker Säure oder Alkalilauge namentlich bei Anwendung von Druck in Amidophenol und Alkohol zerlegt werden.

Zum Nachweise der Identität des Phenacetins gilt zunächst die Bestimmung des Schmelzpunktes als unerlässlich, dann aber jene

¹⁾ Ther. Monatsh. 1888, p. 355.

Reaktionen, welche auf dem Nachweise des durch Spaltung erhaltenen Phenetidins beruhen.

0,1 g Phenacetin mit 1 ccm konzentrierter Salzsäure 1 Minute lang gekocht, mit 10 ccm Wasser verdünnt, kalt filtriert, muss im Filtrat auf Zusatz von drei Tropfen Chromsäurelösung (3:100) oder anderen Oxydationsmitteln allmählich eine rubinrote Färbung erscheinen lassen (Ritsert).

Mit überschüssiger Kalilauge verseiftes Phenacetin muss bei weiterem Erhitzen mit Chloroform Isonitrilreaktion ergeben. Auch die beim Acetanilid beschriebene Indophenolreaktion kann nebenher zum Nachweise dienen.

Autenrieth und Hinsberg geben zu seiner Unterscheidung vom Antifebrin und vom Antipyrin folgende Reaktion an. Wird fein gepulvertes Phenacetin mit 10—12 %iger Salpetersäure kurze Zeit gekocht, so tritt gelbe bis orange Färbung der Flüssigkeit und intensive Gelbfärbung der Krystalle ein. Beim Erkalten der Flüssigkeit scheidet sich eine weitere Menge des nitrierten Phenacetins, welche die Nitrogruppe in Orthostellung zur Amidogruppe enthält, in gelben Nadeln ab. Antifebrin und Antipyrin bleiben unter diesen Bedingungen unverändert.

Reines Phenacetin muss durchaus rein weiss, geruchlos und fast geschmacklos sein. Selbst bei längerem Aufbewahren darf es nicht rötlich werden. Es muss rückstandslos verbrennen und sich in konzentrierter Schwefelsäure farblos auflösen.

Einen Zusatz von Acetanilid kann man dadurch nachweisen, dass man 0,1 g des Präparates mit 10 ccm heissem Wasser in Lösung bringt und nach dem Erkalten filtriert. In dem Filtrat ist etwa vorhandenes Antifebrin enthalten, welches mit Bromwasser, bis zur Gelbfärbung zugesetzt, eine Trübung p-Bromacetanilid verursachen würde. Nach dieser Methode lassen sich noch 5 % Acetanilid mit Sicherheit nachweisen, wenn man die mit Bromwasser versetzte Lösung 10 Minuten stehen lässt (Hirschsohn).

Versuche, die mit Phenacetin an Hunden angestellt wurden¹⁾, haben ergeben, dass Tiere von 5—6 kg Gewicht keinerlei Veränderungen in ihrem Verhalten zeigten, wenn sie 1—2 g selbst mehrere Tage hintereinander erhielten. Bei 3—5 g gelangten beschleunigte Respiration, Schlafsucht, schwankender Gang, Erbrechen, Cyanose der Maulschleimhaut und im Blute zuweilen Methämoglobin zur Beob-

¹⁾ Hinsberg u. Kast, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887, p. 145.

achtung, doch erholten sich die Tiere wieder innerhalb einiger Stunden. Auch Kaninchen wurden durch die obenerwähnten Dosen von 0,15—0,2 g pro Kilogramm Tier nicht alteriert¹⁾. 0,5 g subkutan oder 1 g per os pro Kilogramm Tier führen Unsicherheit und vorübergehende Muskelschwäche herbei. Dosen von 3 g wirken letal. Auf ein kurzes Reizstadium folgt eine vollkommene Lähmung der Rückenmarkmotilität. Sensibilität und Reflexe nehmen ab und werden schliesslich gänzlich aufgehoben. Tiere, welche mit grossen Dosen Phenacetin vergiftet sind, vertragen auffallend grosse Gaben von Strychnin. Die peripherischen motorischen Nerven, sowie die quergestreifte Muskulatur bleiben erregbar. Der Tod erfolgt erst nach mehreren Stunden durch Lähmung des Atmungszentrums.

Bei grossen Phenacetindosen kommt es zu einer tiefgreifenden Veränderung des Blutes; die roten Blutkörperchen schrumpfen, Methämoglobin wird beobachtet und die Bewegungen der weissen Blutkörperchen hören auf.

Beim Menschen wirkt das Phenacetin in Dosen von 0,5—1,0 g sicher und prompt entfiebernd. Phthisikern werden 0,2—0,5 g gegeben und wird damit ein Temperaturabfall von 2° erzielt. Zur Zeit der aufsteigenden Kurve verabreicht, ist es geeignet, die allabendliche Steigerung zu unterdrücken oder hinauszuschieben. Das Maximum der Wirkung ist etwa nach 4 Stunden erreicht. Diesem langsamen Herabsinken entsprechend zeigen sich keine Erscheinungen stürmischer Wärmeabgabe. Die vermehrte Schweisssekretion ist bei einer mässig geröteten Haut meist unerheblich und kann durch Atropin allerdings auf Kosten der antifebrilen Wirksamkeit des Phenacetins unterdrückt werden. Die Pulsfrequenz scheint nicht beeinflusst. Der Wiederanstieg der Temperatur erfolgt langsam, zuweilen, namentlich bei anämischen Personen, unter Kältegefühl, das sich aber äusserst selten zum Schüttelfrost steigert.

Ausser bei Phthisis hat das Phenacetin in allen fieberhaften Erkrankungen Anwendung gefunden und Gutes geleistet. Seine Erfolge liegen aber nicht in der günstigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufes, es ist kein Spezificum für irgend eine Infektionskrankheit, sondern in dem relativen Wohlbefinden, das es bei dem Patienten erzeugt. Sommer²⁾, der von 60 Fällen Typhus abdominalis 59 mit gutem Erfolge behandelt, rühmt ihm hierbei in diesem Sinne nach,

¹⁾ Mahnert, Deutsch. med. Wochenschr. 1888, Nr. 50 u. 51.

²⁾ Ther. Monatsh. 1890, p. 185.

dass das Phenacetin Unruhe und Schlaflosigkeit zum Schwinden gebracht hätte.

Von den verschiedenen Formen des Gelenkrheumatismus ¹⁾ reagiert der akute am besten, undankbarer sind die fieberlosen Arten, am schwersten sind die muskulo-artikulären, langsam beginnenden, vom Wetter abhängigen Formen. Auch bei Rheumatismus gonorrhoeicus sind die Resultate günstig ²⁾.

Ein Spezificum ist das Phenacetin bei den Neuralgien verschiedener Art, namentlich bei Gastralgien, welche durch Darreichung von Antipyreticis sonst noch gesteigert zu werden pflegen. Bei Tabikern lindert oder bessert es die Schmerzanfälle.

Auch als lokal anästhesierendes Mittel thut es gute Dienste, z. B. beim Zungenkrebs, bei dem es die Schmerzen stillte, wenn die erkrankte Stelle mit Phenacetin bestreut wurde. In diesem Falle waren Morphininjektionen erfolglos gewesen.

Schliesslich hat es auch beim Keuchhusten Anwendung gefunden.

Das Phenacetin gelangt nur durch den Harn zur Ausscheidung, jedoch stets verändert. Die Umwandlung erfolgt nach Müller ³⁾ weder im Magen noch im Darm, sondern erst beim Durchkreisen des Organismus. Bei grösseren Dosen wird der Harn linksdrehend, reduziert alkalische Kupferlösung, vergäht jedoch nicht. Freie Schwefelsäure ist im Harn nicht vorhanden, sondern ist erst nachweisbar nach dem Kochen mit Salzsäure. Er zeigt die beim Antifebrin angegebene Indophenolreaktion. Aus alledem geht hervor, dass das Phenacetin im Harn als p-Amidophenol mit Glykuronsäure und Schwefelsäure gepaart vorhanden ist. Aber auch freies Phenetidin ist im Harn vorhanden und lässt sich daraus, alkalisch mit Aether extrahiert, gewinnen, und durch Diazotierung und Kombination mit Naphtol oder Phenol, wobei eine purpurrote bzw. gelbe Färbung entstehen muss, identifizieren. Der Nachweis lässt sich auch direkt führen. Man versetzt den Harn im Reagensrohr mit 2 Tropfen Salzsäure und ebenso viel einer 1 %igen Natriumnitritlösung, fügt eine alkalische, wässrige Naphtollösung hinzu — Rotfärbung, die nach dem Ansäuern mit Salzsäure in Violett übergeht ⁴⁾.

Das Phenacetin erscheint als das unschädlichste von allen Fieber-

¹⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1890, Nr. 5.

²⁾ Rifat, Ther. Monatsh. 1890, p. 359.

³⁾ Ther. Monatsh. 1888, p. 355.

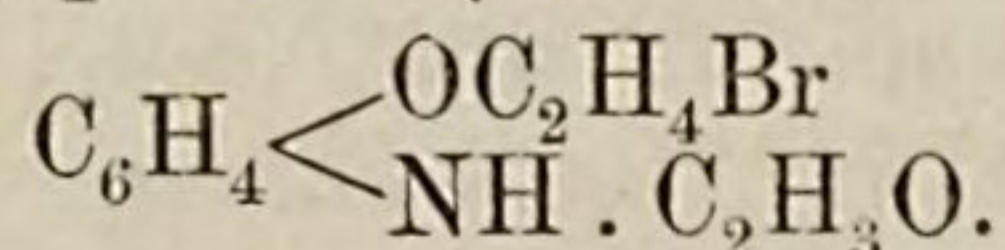
⁴⁾ Müller, Klin. Diagnostik 1889, p. 371.

mitteln. Seine Nebenwirkungen sind an Zahl und Bedeutung geringer als beim Antipyrin und Antifebrin¹⁾.

Subnormale Temperaturen gehören zu den Seltenheiten, noch vereinzelter sind Kollapserscheinungen. Häufiger wird nach dem Gebrauch von Phenacetin berichtet das Eintreten von Schwindel, Gähnen, Schlafsucht, Eingenommensein des Kopfes, Taumeln beim Stehen, Zittern der Glieder, Flimmern vor den Augen und besonders grosse Mattigkeit, auch von Cyanose, Herzklopfen und unbedeutender Methämoglobinämie. Magenbeschwerden kommen sehr viel seltener als beim Antipyrin vor und erreichen dann lange nicht deren Heftigkeit. Zu einem tagelangen Erbrechen kommt es niemals. Exantheme treten ebenfalls in einer geringeren Anzahl von Fällen auf als beim Antipyrin; der Mehrzahl nach sind es die Urticariaformen.

Hemicranin: Gemisch aus 5 Teilen Phenacetin, 1 Teil Coffein und 1 Teil Weinsäure.

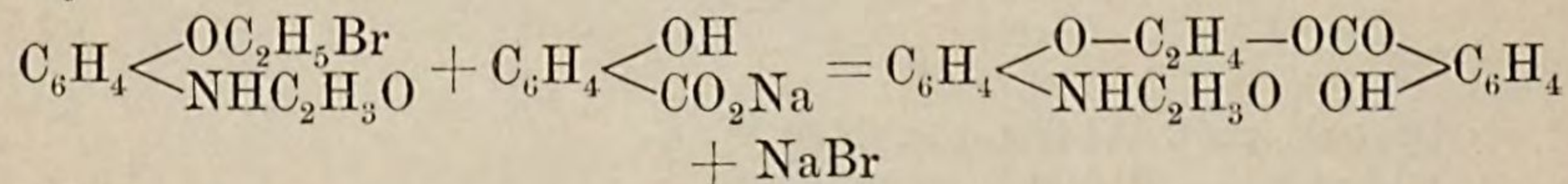
Bromphenacetin, p-Acetylamidobromäthoxyphenol.



Wird nach dem D.R.P. 85 988 von Täuber erhalten, wenn 150 Teile Acet-p-Amidophenol mit 500 Teilen Alkohol, 50 Teilen Aetznatron, in möglichst wenig Wasser gelöst, und mit 188 Teilen Aethylenbromid 4 Stunden lang am Rückflusskühler gekocht werden. Hierbei scheidet sich, und nach dem Erkalten in weiterer Menge, der bei 260° schmelzende Aethylenäther des p-Acetylamidophenols ab $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{O} \text{---} \text{C}_2\text{H}_4 \text{---} \text{O} \\ \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_3\text{O} \quad \text{C}_2\text{H}_3\text{O} \cdot \text{NH} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4$. Dieser wird abfiltriert, das Filtrat bis auf $\frac{1}{3}$ seines Volumens abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Der nach dem Erkalten ausgeschiedene Bromäthyläther wird aus siedendem Wasser umkrystallisiert. Farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 130°, ziemlich schwer in heissem Wasser, sehr schwer löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Eisessig oder Alkohol.

Oxyphenacetinsalicylat²⁾. $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{O} \text{---} \text{C}_2\text{H}_4 \text{---} \text{OCO} \\ \text{NHC}_2\text{H}_3\text{O} \quad \text{OH} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4$.

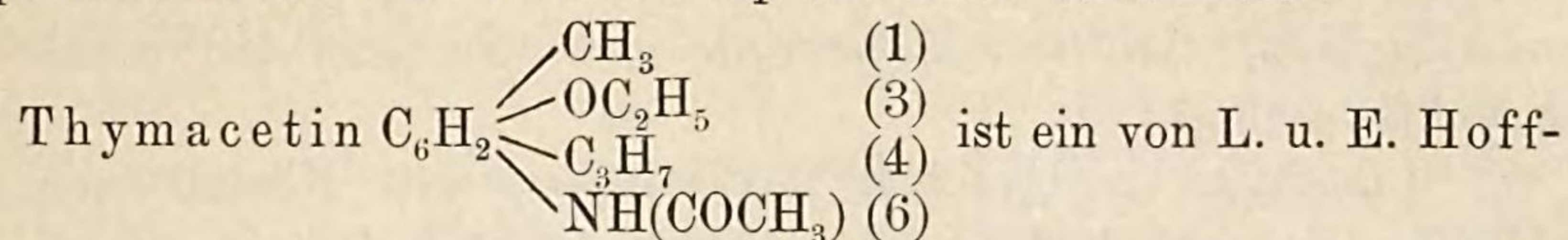
Es entsteht beim Erhitzen von Halogenphenacetin mit Natriumsalicylat



¹⁾ Falk, Ther. Monatsh. 1890, p. 314.

²⁾ Höchster Farbwerke. D.R.P. 88 950.

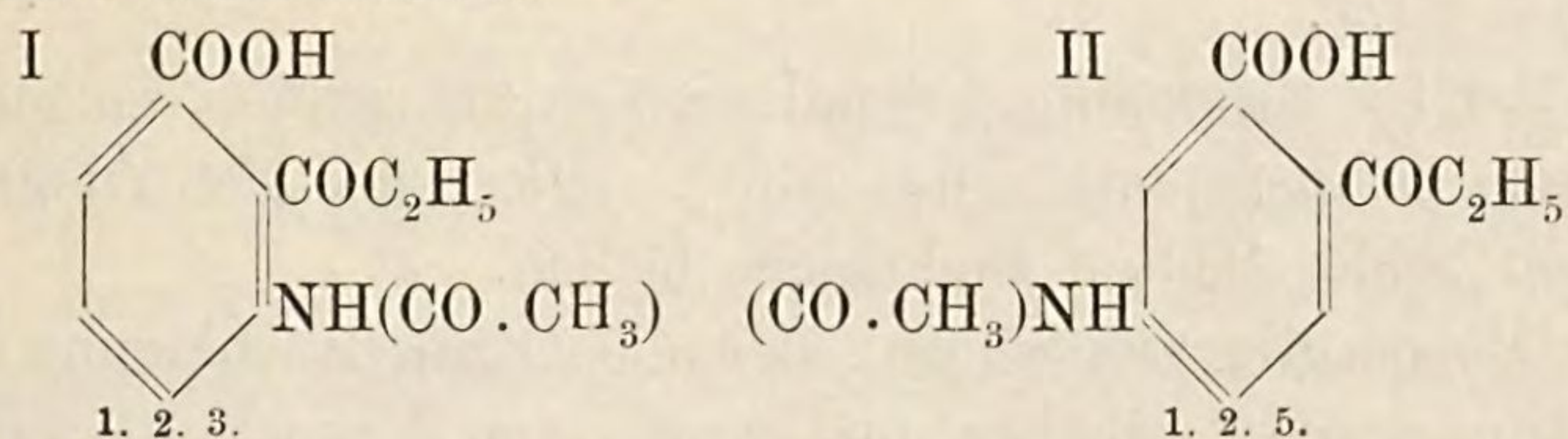
und krystallisiert aus Alkohol in atlasglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 132—134°. Die störenden therapeutischen Eigenschaften seiner Komponenten sollen bei diesem Präparat nicht hervortreten.



mann-Leipzig¹⁾ dargestelltes Homologes des Phenacetins. Es wird aus dem Nitrothymol, wie das Phenacetin aus dem Nitrophenol, dargestellt, indem dasselbe zunächst an der Hydroxylgruppe äthyliert wird; dann reduziert man die Nitrogruppe und acetyliert die erhaltene Amidogruppe.

Es bildet ein weisses, krystallinisches, in Wasser nur wenig lösliches Pulver vom Schmelzpunkt 136°. In Gaben von 2 g beim Hunde ist es nicht giftig. Es wirkt in Dosen von 0,25—1 g als Antineuralgicum (Jolly²⁾). In einigen Fällen erzeugte es Congestionen nach dem Kopfe, in anderen trat Schläfrigkeit und Schlaf ein.

Gelegentlich der Versuche, Phenacetin leicht löslich zu machen, wurden von Schmidt und Majert die Phenacetincarbonsäuren dargestellt und von Liebreich untersucht. Die erhaltenen Säuren hatten die folgende Konstitution:



Namentlich verlockend waren die Aussichten, welche die zweite Säure (1. 2. 5) zu bieten versprach. Carboxyl- und Oxäthylgruppe in Orthostellung, Oxäthyl- und Acetamidogruppe in Parastellung zu einander, erweckten die Erwartung, dass der Körper die Wirkung der Salicylsäure und des Phenacetins in sich vereinigen würde. Diese Voraussetzung bestätigte sich nicht. Die Natronsalze der einen wie der anderen Acetylamidosalicylsäure waren zwar leicht löslich, waren aber wenig oder gar nicht wirksam.

Trotzdem suchten im Jahre 1892 Küchler und Buff³⁾ ein Patent für ein Verfahren zur Herstellung von Amidoalkylsalicylsäuren und deren Acetylprodukte nach, welche zu medizinischen Zwecken Verwendung finden sollten. Behandelt man die Methyl- oder Aethyl-

¹⁾ D.R.P. 67568.

²⁾ Ther. Monatsh. 1892, p. 138.

³⁾ D.R.P. 71258.

salicylsäure nach Kraut (Ann. 150, p. 6), Salkowsky (Ann. 173, p. 41) mit Salpetersäure vom spez. Gew. 1,2, so erhält man die Nitrosalicylsäuren $\text{COOH} : \text{OR} : \text{NO}_2 = 1 : 2 : 5$. Die Patentinhaber verwenden hierzu Salpeterschwefelsäure und behandeln die Produkte mit Reduktionsmitteln.

Die Salze der Amidoalkylsalicylsäuren mit Mineralsäuren oder Alkalien und Erdalkalien sind sämtlich leicht löslich.

Das Chlorhydrat der Amidoäthylsalicylsäure bildet ungemein leichtlösliche Nadeln oder vierseitige Tafeln. Ihr Platindoppelsalz krystallisiert in gelben, zarten Nadelchen. Die Acetylierung geht leicht von statten.

Sehr leicht soll man die Acetylverbindungen direkt aus den Nitroverbindungen erhalten, indem man z. B. 10 kg Nitromethylsalicylsäure und 10 kg Zinn kalt mit 40 kg Eisessig ansetzt. Die Masse erwärmt sich und gerät ins Sieden. Die Temperatur erhält man noch einige Stunden auf 100° , giesst die Reaktionsmasse in 400 l Wasser, kocht auf und filtriert heiss. Aus dem Filtrat scheidet sich jetzt die Acetylamidomethylsalicylsäure in farblosen derben Krystallen aus, welche in Wasser ausserordentlich schwer löslich sind. Aus Wasser bildet sie seidenglänzende Nadelchen vom Schmelzpunkt $206\text{--}207^\circ$.

Die Aethylverbindung krystallisiert in glänzenden, seidenweichen Nadeln vom Schmelzpunkt $189\text{--}190^\circ$. Die Salze der Alkalien und Erdalkalien beider Säuren sind leicht löslich.

Die Phenacetincarbonsäure, also die Oxäthylverbindung hat den Namen Benzacetin erhalten und wurde von Frank als Sedativum bei nervösen Erregungszuständen mit günstiger Wirkung angewendet. Reiss¹⁾ ersetzte das sonst zur Anwendung gelangte Lithiumsalz durch eine Mischung von 85,8 % Benzacetin, 8,5 % Coffein und 5,7 % Zitronensäure und erzielte damit namentlich in veralteten Fällen von habituellem Kopfschmerz, Neuralgie und Migräne zufriedenstellende Resultate.

Die Phenacetinsulfosäuren C_6H_3 $\begin{matrix} \text{SO}_3\text{H} \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NHCOCH}_3 \end{matrix}$ sind unwirksam.

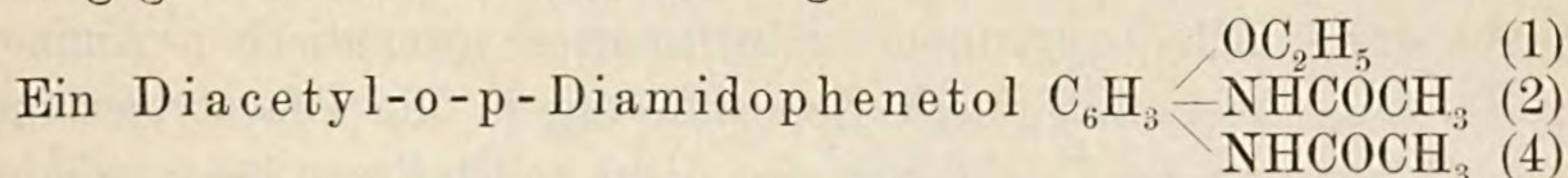
Die Nebenwirkungen, des Phenacetins erwarteten Hofmann und Schötensack nicht, indem sie aus ihm ein Monobromderivat herstellten²⁾.

Das Monobromphenacetin C_6H_3 $\begin{matrix} \text{OC}_2\text{H}_5 & (1) \\ \text{Br} & (2) \\ \text{NH}(\text{COCH}_3) & (4) \end{matrix}$ wird erhalten,

¹⁾ Ther. Monatsh. 1896, p. 319.

²⁾ Patentanmeldung v. 30. 3. 1895 †.

indem man 100 g Phenacetin in 1 l Eisessig löst, 250 ccm konzentrierter Salzsäure, sowie eine Lösung von 25 g Bromnatrium in 100 ccm Wasser hinzusetzt. Zu dieser Lösung lässt man so lange von einer durch Auflösen von Brom in heisser Natronlauge erhaltenen Bromlauge (1 ccm = 0,0275 g Brom) zufließen, bis sich bleibende Bromreaktion zeigt. Das Bromphenacetin beginnt sich schon nach dem Eintragen der Hälfte der nötigen Bromlauge auszuschcheiden. Lässt man nicht länger als 2 Stunden unter Ausschluss des Sonnenlichtes stehen, und war das Phenacetin frei von Phenetidin, so erhält man direkt ein rein weisses Produkt, sonst ein gefärbtes, schwer farblos zu erhaltendes. Aus 50 %iger Essigsäure umkrystallisiert, entstehen Nadeln, die unter 100° getrocknet werden müssen, da sie bei 106° schmelzen. Aus Alkohol bildet es grosse Krystalle, oft Durchkreuzungszwillinge. Kaum in kaltem Wasser oder Ligroin löslich, leicht dagegen in Alkohol und Eisessig.



haben Traub und Pertsch¹⁾ dargestellt, von dem sie behaupteten, dass es entgegen dem in den Ber. 24. Ref. p. 681 beschriebenen Isomeren sich durch starke, antipyretische Wirkungen auszeichne. Sie seien stärker als beim Phenacetin und dabei zeichne sich das Präparat durch den Ausschluss von Nebenwirkungen aus. Seine Wirkung komme jener des Chinins am nächsten, indem es eine allmähliche Reduzierung der Temperatur des menschlichen Körpers hervorbringe. Das Ausgangsmaterial bildet das Dinitrophenol, welches äthyliert wird. Das erhaltene Dinitrophenetol wird reduziert²⁾. 11 kg davon werden in 25 kg warmen Alkohol von 95 % gelöst. Zu dieser Lösung gibt man vorsichtig ein erwärmtes Gemisch von 100 kg 25 %iger Salzsäure und 36 kg Zinn, so dass sich das Gemisch eben zum Sieden erhitzt. Der hierbei abdestillierende Alkohol wird aufgefangen. Nach Beendigung der Reduktion wird das Zinndoppelsalz durch eingeleitetes Salzsäuregas ausgefällt, filtriert, abgepresst und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das nach dem Abfiltrieren des Schwefelzinns durch Eindampfen erhaltene Chlorhydrat wird durch Lösen in Wasser und Einleiten von Salzsäuregas gereinigt.

Die durch Soda abgeschiedene Base ist, gereinigt, ein weisser, fester, bei 54° schmelzender, nicht unzersetzt destillierbarer Körper,

¹⁾ D.R.P. 77272†.

²⁾ Traub u. Pertsch, Patentanmeldung v. 1. 7. 1893. Versagt.

der sich beim Stehen an der Luft schnell verändert, mit Säuren dagegen beständige Salze bildet.

Zur Acetylierung werden 4,5 kg α -Diamidophenetolchlorhydrat mit 3,5 kg entwässertem Natriumacetat gemischt und mit 4 kg Essigsäureanhydrid übergossen. Die Acetylierung erfolgt ohne Wärmezufuhr. Wenn man das Anhydrid durch Eisessig ersetzt, muss man die Reaktion durch Erwärmen einleiten. Die Essigsäure oder deren Anhydrid wird durch Einblasen von Wasserdampf entfernt, das Produkt aus Alkohol umkrystallisiert. Weisse, körnige Krystalle vom Schmelzpunkt 193° , die schwer in kaltem, leicht in heissem Wasser löslich sind.

Eine um ein Viertel verstärkte Wirkung des Phenacetins wollen Bistrzycki und Uffers¹⁾ dadurch erzielt haben, dass sie dem Phenacetin noch eine zweite Acetylgruppe hinzufügen. Während nach den Angaben ihrer Patentschrift sich bei den Acetylverbindungen der nicht durch Alkyloxygruppen substituierten aromatischen Amine, wie z. B. beim Acetanilid durch Ueberführung in die Diacetylverbindung, eine Steigerung der Wirkungsweise nicht konstatieren lässt, wenigstens nicht in dieser ausgedehnten Masse, so genügen vom Diacetyl-

p-Phenetidin $C_6H_4 \begin{matrix} \swarrow OC_2H_5 \\ N \begin{matrix} \swarrow C_2H_5O \\ \searrow C_2H_5O \end{matrix} \end{matrix}$ zur Hervorbringung der gleichen

Wirkung um ein Viertel geringere Dosen, als bei Anwendung von Phenacetin, Monoacetyl-p-Phenetidin.

Die Diacetylverbindung wird erhalten durch 8—10stündiges Behandeln von 1 Moleküle Phenacetin mit 4 Molekülen Essigsäureanhydrid bei höherer Temperatur (200°). Man kann auch direkt vom Phenetidin ausgehen und statt des Anhydrids das Acetylchlorid verwenden.

Der Schmelzpunkt des Präparates liegt bei $55—56^{\circ}$.

Entgegen den unangenehmen Eigenschaften, welche im Methyl- und Aethylacetanilid hervortreten und entgegen der Giftwirkung, welche p-Amidophenol und seine Acetylverbindung beim Kaninchen beobachten liessen, erscheinen die am Stickstoff alkylierten p-Acetamidophenole ungiftig, indem sie unzersetzt durch den Organismus gehen. Es gelang Treupel²⁾, die Hälfte des einem Hunde eingegebenen Acetäthyl-p-Amidophenols aus dem gelassenen Harn in reiner Substanz wieder zu gewinnen.

¹⁾ D.R.P. 75611.

²⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1895, p. 224.

Wenn das Acetäthyl-p-Amidophenol trotz seiner physiologischen Indifferenz doch fabrikmässig hergestellt wird, so geschieht es zur Verwendung für die Darstellung weiterer Produkte, z. B. von Diacetyl-p-Aethylamidophenol $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OCOCH}_3 \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5) \end{smallmatrix} \text{COCH}_3$, welchem antalgische und narkotische Eigenschaften in hohem Masse zukommen.

Man erhält das Acetyläthyl-p-Amidophenol¹⁾ $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{COCH}_3 \end{smallmatrix}$, indem man gleiche Moleküle p-Amidophenol und

Aethylbromid mit einer zur Lösung des Phenols ungenügenden Menge Alkohol 12 Stunden lang am Rückflusskühler erhitzt, wobei man den Luftsauerstoff durch Hindurchleiten von Kohlensäure fernhält. Das Aethylbromid wirkt bei dieser Arbeitsweise nur am Stickstoff ein, und man erhält das Bromhydrat des Aethylamidophenols. Dieses als brauner Rückstand aus dem Alkohol hinterbleibende Salz wird durch Ammoniak in wässriger, filtrierter Lösung zersetzt, und die freie Base ohne weitere Reinigung behufs Herstellung der Acetylverbindung in etwas Eiswasser suspendiert und mit Essigsäureanhydrid im Ueberschuss kräftig durchgeschüttelt, dabei scheidet sich die Verbindung

$C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (\text{C}_2\text{H}_5) \\ \text{COCH}_3 \end{smallmatrix}$ krystallinisch ab. — Sie bildet aus heissem Wasser

Blättchen vom Schmelzpunkt 184°, die in kaltem Wasser schwer, in Alkohol mässig löslich sind.

Das Acetylmethyl-p-Amidophenol²⁾ schmilzt bei 240—244° und ist in Wasser wenig, in Alkohol reichlich löslich.

Methyl- und Aethylphenacetin³⁾ werden nach den Patenten der Farbenfabriken vorm. F. Bayer & Co., Elberfeld erhalten.

Das Methylphenacetin $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{N} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{smallmatrix}$ bildet farblose, bei 40° schmelzende, bei 295—305° siedende Krystalle, welche in Wasser mässig, leicht in Alkohol oder Aether löslich sind.

Das Aethylphenacetin $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{N} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{smallmatrix}$ ist ein wasserhelles Oel, welches bei längerem Stehen fest wird. Es schmilzt bei 34,5°

¹⁾ Höchster Farbw. D.R.P. 79098.

²⁾ D.R.P. 93307.

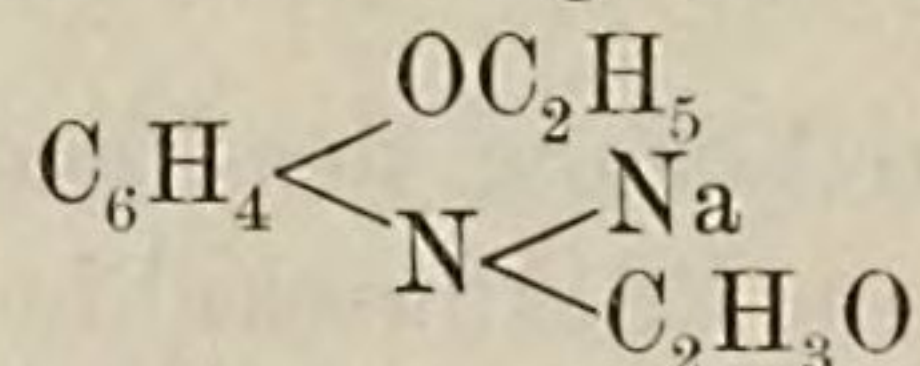
³⁾ D.R.P. 53753, 54990, 57337, 57338.

und siedet bei 298°, reagiert neutral und bildet keine Salze. Es ist in Wasser schwer, in Alkohol und in Aether leicht löslich.

Die Wirkungen beider Präparate sind schwach hypnotische, doch wirkt die Aethylverbindung noch schwächer als das methylierte Phenacetin.

Die Darstellung erfolgt:

1. Aus dem Phenacetin¹⁾. Dasselbe wird in Xylol gelöst und zu der siedenden Lösung die berechnete Menge Natrium hinzugefügt, wobei unter Wasserstoffentwicklung die Natriumverbindung



entsteht, welche sich alsbald in weissen Nadeln abscheidet. Durch Umsetzung derselben mit Jodmethyl oder Bromäthyl erhält man unter Abscheidung von Halogennatrium die Alkylverbindung. Man filtriert und entfernt das Xylol durch Destillation mit Wasserdampf. Das zurückbleibende und noch getrocknete Oel wird im Vacuum destilliert.

2. Aus dem p-Methyl- und p-Aethylphenetidin²⁾: 1 Molekül p-Aethylphenetidin $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \diagup \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{H} \end{array} \end{array}$ wird mit etwas mehr als 1 Mole-

kül Essigsäureanhydrid versetzt, wobei die Mischung sich von selbst auf ca. 100° erwärmt. Sobald die Temperatur wieder sinkt, ist die Reaktion beendet. Durch Zusatz von Alkohol wird die Säure als Essigäther entfernt und das Produkt im Vacuum destilliert.

3. Aus dem p-Acetylamidophenol³⁾: 15,1 kg davon werden in 75 kg Xylol gelöst und 4,6 kg Natriumdraht hinzugegeben. Der ge-

bildeten Dinatriumverbindung $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \diagup \text{ONa} \\ \diagdown \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{Na} \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array} \end{array}$ werden 22 kg Brom-

äthyl zugesetzt und am Rückflusskühler oder im geschlossenen Gefäss erwärmt. Zur Isolierung wird vom Bromnatrium abfiltriert, das Xylol mit Wasserdampf entfernt und der Rückstand im Vacuum destilliert.

Ein Jodphenacetin, „Jodophenin“ genannt, ist von Scholvien⁴⁾ dargestellt und der Firma J. D. Riedel, Berlin⁵⁾ patentiert. Eine Lösung von Phenacetin in Eisessig wird bei Gegenwart von Salz-

¹⁾ D.R.P. 53 753.

²⁾ D.R.P. 57 337.

³⁾ D.R.P. 57 338.

⁴⁾ Parm. Ztg. 1891, p. 316.

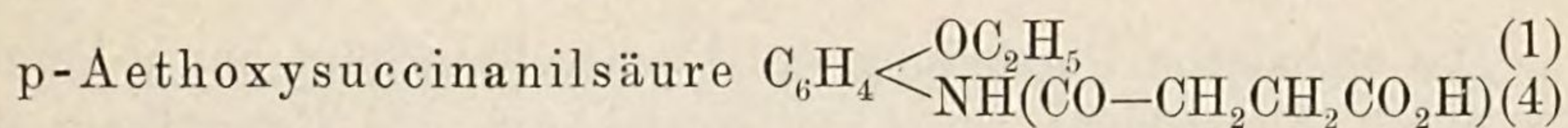
⁵⁾ D.R.P. 58 409†.

säure mit einer Jodjodkaliumlösung versetzt. Die ausfallenden braunen Nadeln werden aus Eisessig in grossen stahlblauen, grünrot schillernden Säulen erhalten. Schmelzpunkt 130° , löslich in 20 Teilen kaltem Eisessig, leichter löslich in heissem, sowie in Alkohol. Fast unlöslich in kaltem Wasser, darf die Verbindung nicht damit gekocht werden, weil hierbei der grösste Teil des 51 % betragenden Jodgehaltes entweicht. Von der Konstitution des Körpers weiss man nur so viel, dass auf 2 Molekül Phenacetin 3 Atom Jod kommen, und dass es sicher scheint, dass das Jod nicht in den Kern, sondern an den Stickstoff getreten ist. Jodophenin hat vornehmlich antibacterielle Eigenschaften.

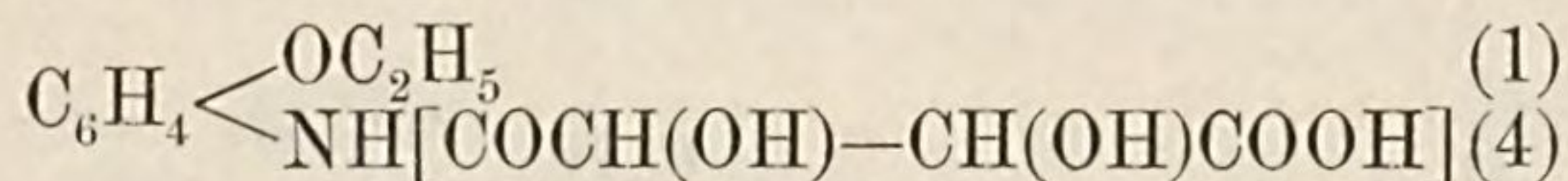
Das Problem, aus dem Phenacetin Verbindungen von gleichen physiologischen Eigenschaften aber von leichterer Wasserlöslichkeit herzustellen, ist zuerst von Schmidt und Majert und dann von den Farbenfabriken vorm. F. Bayer zur Ausführung gelangt. Der zu beschreitende Weg war der, aus dem Phenacetin Körper darzustellen, welche leicht lösliche Salze zu bilden vermochten, also dem Phenacetin sauren oder basischen Charakter zu verleihen.

Wie oben angeführt, war den im Kern substituierten Carbon- und Sulfosäuren und ihren leicht löslichen Natronsalzen die temperaturherabsetzende Wirksamkeit so gut wie ganz verloren gegangen.

Aber auch andere p-Amidophenolkörper sauren Charakters erweisen sich nach den Untersuchungen von Ehrlich, v. Mering, Aaronsohn und Penzoldt als fast gar nicht wirksam, so die

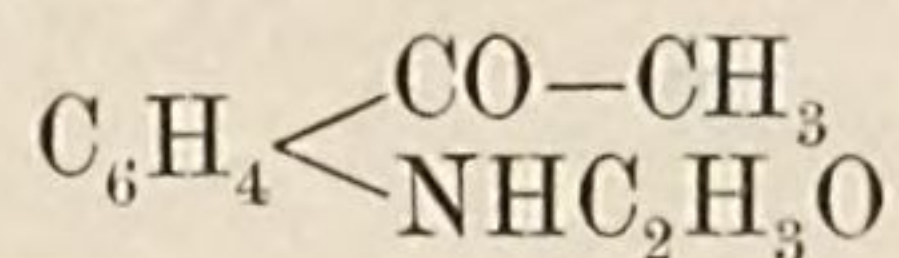


die p-Aethoxytartranilsäure



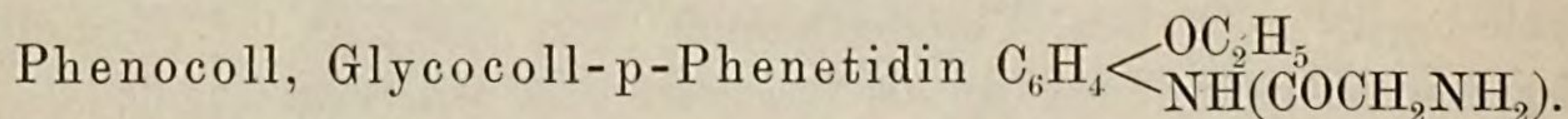
und selbst die dem Phenacetin isomere Verbindung, das p-Aethoxyphenylglycin $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH}(\text{CH}_2\text{COOH}) \end{matrix} \begin{matrix} (1) \\ (4) \end{matrix}$ war ohne Einfluss auf die Temperatur. Erinnert man sich dann noch ferner der physiologischen Beziehungen, welche bestehen zwischen dem Anilid der Benzoësäure einerseits und den sauerstoffhaltigen Aniliden der Salicyl-, Anis- und Chinasäure andererseits, so war die Annahme gerechtfertigt, dass der Eintritt saurer Gruppen die antithermische Aktivität aufhebe.

Da weiter das neutrale Acetyl-p-Amidoacetophenon

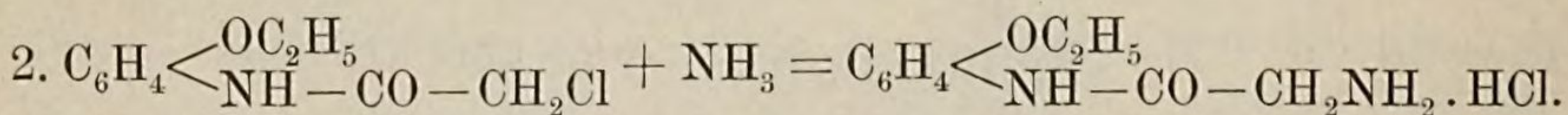
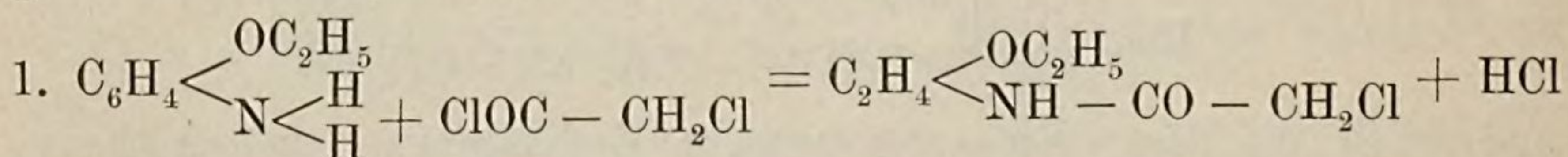


sich unwirksam gezeigt hatte, schloss man, dass der Eintritt von Sauerstoff an sich genügte, einen Körper seiner antipyretischen Eigenschaften zu berauben. Bei diesem Beispiel ist es indes notwendig, dem Treupel-Hinsbergschen Satze Rechnung zu tragen, nach welchem die antifebrile Wirksamkeit an die Möglichkeit der Bildung von Derivaten des p-Amidophenols gebunden ist. Diese Bedingung kann das Acetyl-p-Amidoacetophenon nicht erfüllen, deshalb kann es zum Beweise der obigen Behauptung über die Sauerstoffwirkung nicht herangezogen werden. Widersprochen wird ihr durch das Laktophenin, das Phenetid der Milchsäure; von diesem steht es sicher fest, dass es antipyretische Eigenschaften besitzt. Wenn noch schliesslich jene Recht behalten, welche der ω -Sulfosäure des Phenacetins und den Phenetididen der Zitronensäure gute fieberwidrige Eigenschaften zuschreiben, und zwar von den drei möglichen Phenetididen der Zitronensäure, gerade die besten demjenigen, welches noch die meisten sauren Gruppen enthält, dann wäre damit auch die Theorie der Säurewirkung ins Wanken geraten.

Majert¹⁾ machte das Phenacetin leicht löslich, indem er es mit basischen Eigenschaften ausstattete. Die Einführung einer Amidogruppe in den Kern liess von vornherein eine Verstärkung der Giftwirkung erwarten, es blieb also nur der Weg übrig, eine Amidogruppe an dem Acetylrest anzubringen. So entstand das



Die technische Darstellung des Phenocolls erfolgt aus p-Phenetidin durch Einwirkung von Chloracetylchlorid und Behandlung des gebildeten Chlorproduktes mit Ammoniak.



Zur Ausführung des nach Gleichung 1 verlaufenden Prozesses wird p-Phenetidin in einem indifferenten Lösungsmittel der Behandlung mit dem Säurechlorid unterzogen, indem man für geeignete Bindung der Salzsäure Sorge trägt.

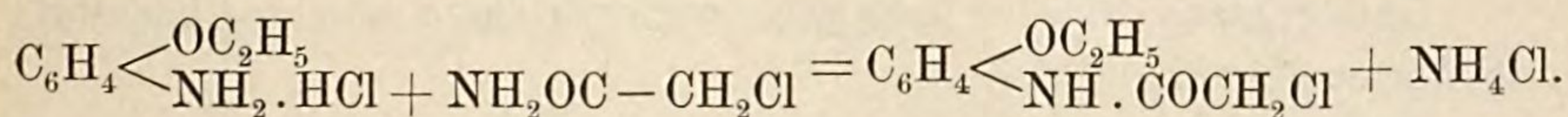
Die Farbenfabriken Bayer & Co., Elberfeld²⁾, haben sich

¹⁾ W. Majert, D.R.P. 59121.

²⁾ D.R.P. 84654.

folgende zwei Verfahren zur Herstellung des ω -Chloracetphenetidids patentieren lassen.

Nach dem ersten wird 1 Molekül Chloracetamid mit 1 Molekül Phenetidin $\frac{1}{2}$ Stunde lang auf $160-170^\circ$ erhitzt, der entstandene Salmiak mit Wasser ausgewaschen und der schwer lösliche Körper aus Alkohol umkrystallisiert.



Nach dem zweiten Verfahren wird monochloressigsäures Phenetidin durch Behandlung mit Phosphorsäureanhydrid zum Phenetidid kondensiert, eine Methode, die von Cech ¹⁾ angegeben ist.

Das erhaltene ω -Chlorphenacetin, welches weisse, in Wasser schwer lösliche Blättchen vom Schmelzpunkt 138° bildet, wird mit Ammoniak unter gewissen Bedingungen erhitzt, die darauf hinzielen, zu verhindern, dass schon entstandenes Phenocoll weiter auf Chlorphenacetin unter Bildung von Di- und Triphenocoll einwirkt. Diese Nebenreaktionen sind in einem geringen Grade nicht zu vermeiden.

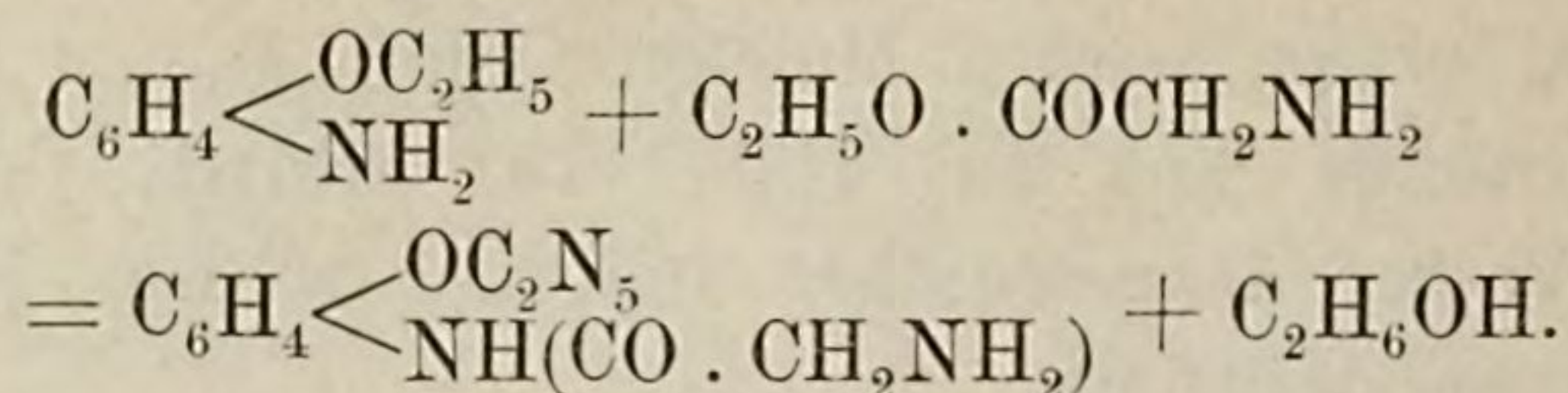
Di- und Triphenocoll sind unwirksame, in Wasser schwer lösliche, schwach basische Körper, deren Salze durch Wasser zerlegt werden, und ihre Anwesenheit in Phenocollsalzlösungen dadurch verraten, dass sie dieselben trüben.

Eine zweite Nebenreaktion wird dadurch bedingt, dass in einem geringen Grade Verseifung zu Phenetidin und Amidoessigsäure stattfindet.

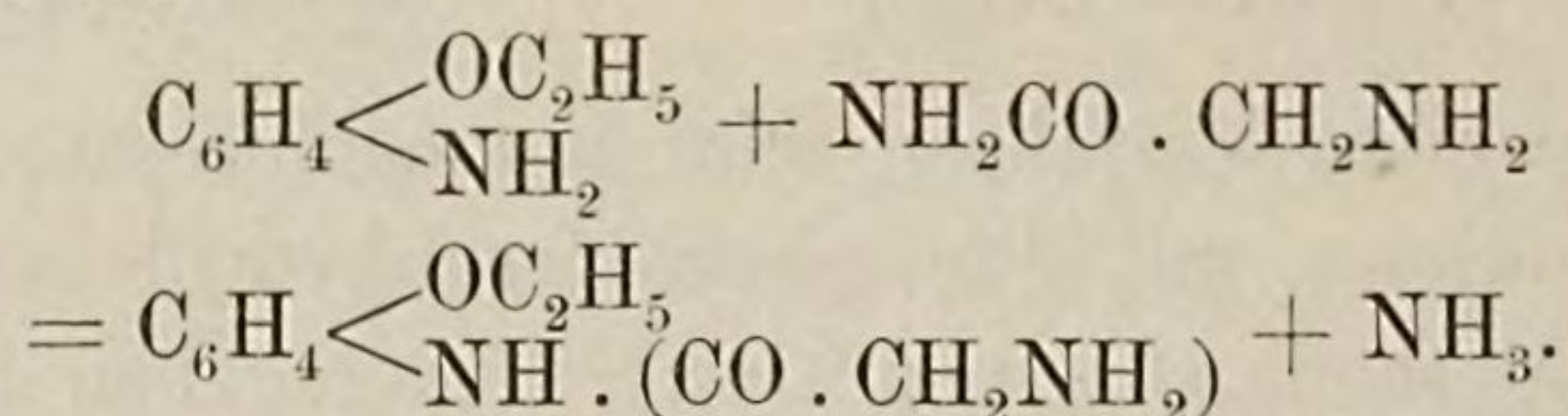
Zur Herstellung löst man 10 kg Halogenphenacetin in 250—300 kg stärkstem alkoholischen Ammoniak und digeriert unter Verschluss 12 bis 24 Stunden bei $50-60^\circ$. Dann treibt man am Rückflusskühler das Ammoniak aus, welches wieder zum Sättigen von Alkohol benützt wird. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterbleibende Rückstand wird mit vielem durch Salzsäure schwach angesäuerten Wasser ausgekocht, man lässt erkalten und filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt, kalt mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, wobei sich etwas Harz abscheidet. Von diesem wird abfiltriert und das nun klare Filtrat mit einem Ueberschuss von Ammoniak gefällt. Zur Herstellung des salzsauren Salzes wird die Base in der 20- bis 30fachen Menge absoluten Alkohols gelöst und der heissen Lösung die berechnete Menge konzentrierter Salzsäure zugesetzt. Beim Erkalten scheidet sich das Chlorhydrat meist in feinen Nadeln ab.

¹⁾ Ber. 10, p. 1376.

Das Phenocoll kann ferner dargestellt werden durch Einwirkung der Ester der Amidoessigsäure auf p-Phenetidin ¹⁾.



Und drittens wird es erhalten durch Erhitzen von p-Phenetidin mit Glycocollamid.



Das zur Darstellung gelangende Phenetidin muss frei von Amidophenol sein, weil dies die Reinigung des Phenocolls ungeheuer erschweren würde.

Die freie Phenocollbase bildet nach dem Umkrystallisieren aus heissem Wasser weisse, verfilzte Nadeln, die 1 Molekül Krystallwasser enthalten. Aus verdünnten Lösungen wird sie durch Kochsalz in langen, dünnen Nadeln gefällt. In wenig Wasser schmilzt sie und erstarrt darin beim Abkühlen krystallinisch. Der Schmelzpunkt der wasserhaltigen Base liegt bei etwa 95°, derjenige der wasserfreien bei 100,5°. Alkohol löst die reine Base ziemlich leicht, Aether, Benzol und Chloroform nur wenig.

Verdünnte Lösungen von Aetzalkalien oder Säuren vermögen die reine Base erst nach längerem Kochen in Phenetidin und Glycocoll zu spalten. Durch konzentrierte Salzsäure tritt Spaltung erst nach langem Kochen teilweise ein ²⁾.

Von den Salzen des Phenocolls sind die der Salzsäure, Kohlensäure, Essigsäure und Salicylsäure zur medizinischen Anwendung empfohlen.

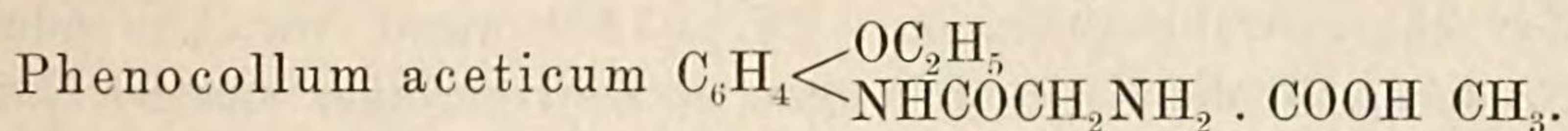
Phenocollum hydrochloricum krystallisiert aus heissem Wasser in farblosen, dem Antipyrin ähnlichen Würfeln, die sich in 16 Teilen Wasser von 17° lösen. In Alkohol löst es sich in der Hitze leicht und krystallisiert daraus in Nadeln wieder aus.

Die wässerige Lösung (0,5 g in 15 ccm Wasser) muss klar, wasserhell und von neutraler Reaktion sein. Durch Eisenchlorid darf sie selbst beim Erwärmen nicht rot gefärbt werden (p-Phenetidin). Mit Natriumcarbonatlösung (ein paar Tropfen) auf 60° erwärmt, darf kein Ammoniakgeruch erkennbar sein.

¹⁾ W. Majert, D.R.P. 59874.

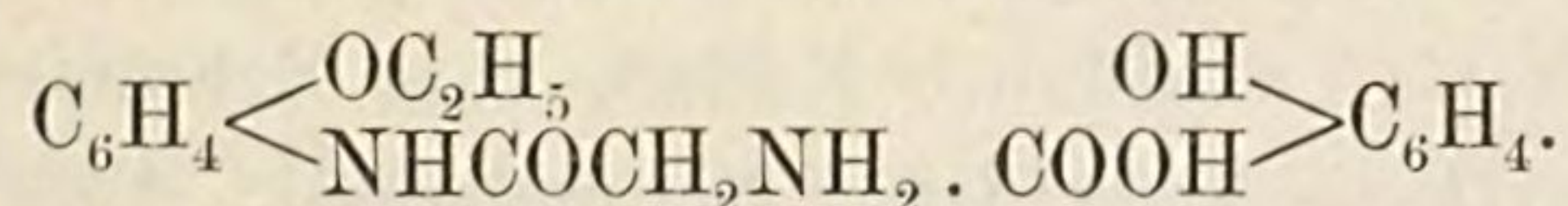
²⁾ Schmidt, Pharm. Ztg. 1891, p. 585.

Phenocollum carbonicum, 2 Molekül Base auf 1 Molekül Kohlensäure, bildet ein mikrokristallinisches, weisses Pulver, schwer löslich in kaltem Wasser. Beim Erwärmen mit Wasser auf 65° findet Kohlensäureabspaltung statt, rascher noch bei 80°. Da es fast geschmacklos ist, durch die Salzsäure des Magensaftes zersetzt und als salzsaures Salz schnell zur Resorption gelangt, eignet es sich besonders zur innerlichen Darreichung in Pulverform.



Lockere, aus filzigen Nadeln bestehende Krystallaggregate, welche mit 3½ Gewichtsteilen Wasser eine vollkommen klare, schwach alkalisch reagierende Lösung geben. Der Geschmack ist milder als der des salzsauren Salzes. Seiner leichten Löslichkeit wegen ist es jenem für subkutane Injektion vorzuziehen. Wegen seines Essigsäuregehaltes versagt die Prüfung mit Eisenchlorid, und es kann daher zum Nachweis von Phenetidin nur die Ritsertsche Chromsäureprüfung zur Anwendung gelangen.

Phenocollum salicylicum, Salocoll



Es krystallisiert aus heissem Wasser in langen Nadeln. Sein Geschmack ist ein süsser, keineswegs unangenehmer.

Nach Kobert¹⁾ ist das Phenocoll recht ungiftig, namentlich unterscheide es sich vorteilhaft von den anderen Phenetidinpräparaten dadurch, dass es das Blut nicht schädige, auch die Nieren scheinen nicht nachteilig beeinflusst.

Der Urin zeigt nach Eingabe von 5 g eine braunrote bis tief schwarzbraune Färbung, die bei längerem Stehen an der Luft oder durch Eisenchlorid noch dunkler wird. Die Ausscheidung ist schon nach etwa 12 Stunden erfolgt.

Die ersten Versuche an Kranken sind durch v. Mering und Hertel angestellt.

Als Antipyreticum wirken die Phenocollsalze in Dosen von 1 g prompt. Die Temperatur wird damit gewöhnlich 4—6 Stunden afebril gehalten. Nach Balzer²⁾ sind sie ohne Vorzüge dem Antipyrin und Phenacetin gegenüber. Italienische Aerzte haben Phenocoll mit Er-

¹⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 15 u. 31.

²⁾ Ther. Monatsh. 1892, p. 289.

folg als Antimalaricum angewendet, doch übt es bei direkter Einwirkung auf die Plasmodien keinen zerstörenden Einfluss aus ¹⁾).

Als Antirheumaticum kann Phenocoll in Dosen von 4—6 g pro die, wo Salicylsäure kontraindiziert ist, diese mit Erfolg ersetzen; doch scheint sich dies nur auf akute Polyarthritiden zu beziehen. Hierbei sollen die Schmerzen, nicht die erhöhte Temperatur beeinflusst werden.

Als Antineuralgicum ist der Erfolg wechselnd. 4—6 g pro die werden ohne Gefahr vertragen. Tripold ²⁾ warnt vor Anwendung bei Kindern. Ob die Nebenwirkungen an Zahl geringer und der Natur nach unbedenklicher sind als beim Phenacetin, lässt sich aus der Litteratur nicht nachweisen, wenn man berücksichtigt, dass das Interesse, über die Wirksamkeit von Fiebermitteln zu berichten, zur Zeit des Auftretens des Phenocolls schon bedeutend erlahmt sein mochte.

Dem Phenocoll verwandte, im Patent 59121 beschriebene Körper sind die folgenden:

Glycocoll-o-Anisidin. Kurze, breite Nadeln vom Schmelzpunkt 32—33°.

Glycocoll-m-Anisidin. Bei 96° schmelzende Blättchen.

Diglycocoll-m-Anisidin. Schmelzpunkt 116°.

Glycocoll-p-Anisidin. Nadeln vom Schmelzpunkt 89°.

Diglycocoll-p-Anisidin. Schmelzpunkt 142°.

Glycocoll-o-Phenetidin ist etwas schwerer als das Anisidin-derivat löslich und schmilzt bei 66,5°. Bei den Orthoverbindungen bildet sich wenig von dem Diglycocollderivat.

Glycocoll-m-Phenetidin. Schmelzpunkt 92°.

Diglycocoll-m-Phenetidin. Schmelzpunkt 130—131°.

Dimethylglycocoll-p-Phenetidin ist in Wasser schwer löslich, krystallisiert aus Aether in glänzenden, bei 50° schmelzenden Blättchen. Salze sehr zerfliesslich.

Diglycocoll-p-Phenetidin schmilzt bei 157°.

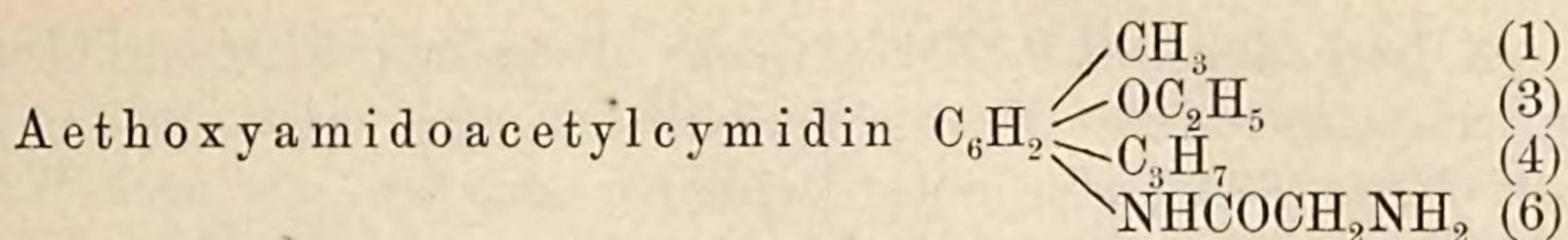
Glycocolldiphenylamin ist in Wasser und Ligroin sehr leicht löslich und schmilzt bei 38—40°. Das salzsaure Salz ist namentlich in Salzlösungen schwer löslich.

Diglycocollphenylamin schmilzt unter Bräunung über 240° und ist in Wasser schwer löslich.

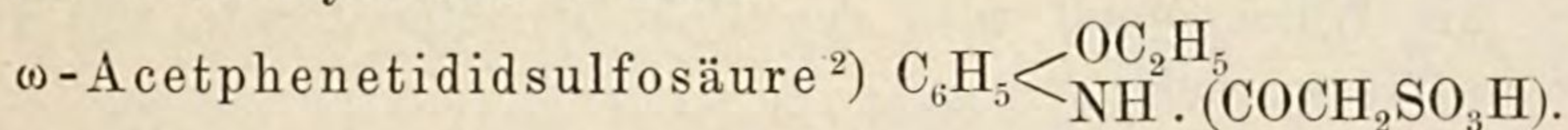
Triphenamin: Gemisch aus 2,6 Teilen Phenocoll. pur, 1 Teil Phenocoll. salicylic. und 4 Teilen Phenocoll. aceticum.

¹⁾ Ther. Monatsh. 1893, p. 156.

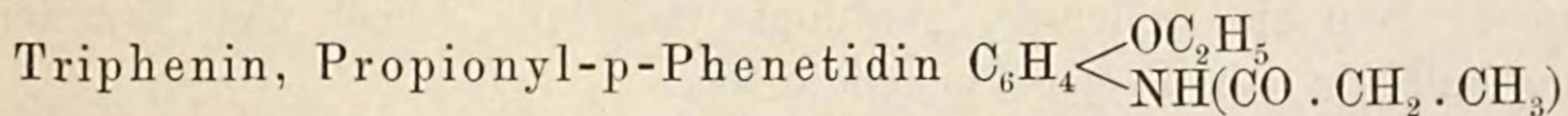
²⁾ Ther. Monatsh. 1893, p. 83.



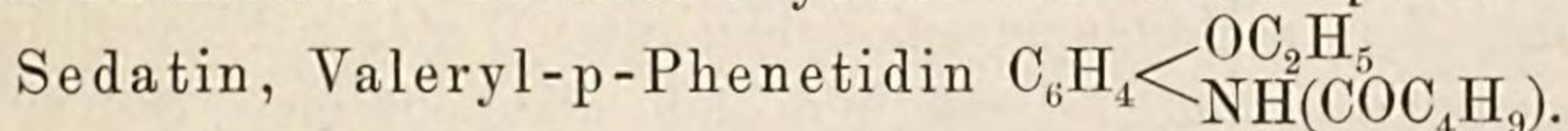
wird dargestellt nach dem Patent von Marquart u. Schulz¹⁾ aus dem Nitrothymol durch Aethylierung, Reduktion des erhaltenen Aethers vom Schmelzpunkt 61°, Weiterbehandlung mit Chloracetylchlorid und Umwandlung des ω -chlorierten Körpers vom Schmelzpunkt 154° in den Amidokörper durch Ammoniak. — Das Präparat liefert aus wässerigem Alkohol farblose Kryställchen, die bei 104—105° schmelzen, in Wasser unlöslich in den üblichen organischen Lösungsmittel leicht löslich sind. — Die Salze krystallisieren schön.



Ihr Natriumsalz wird nach den bei dem analogen Anilinkörper gemachten Angaben aus dem ω -Chloracetylphenetidid hergestellt. Dasselbe schmilzt bei 290°.

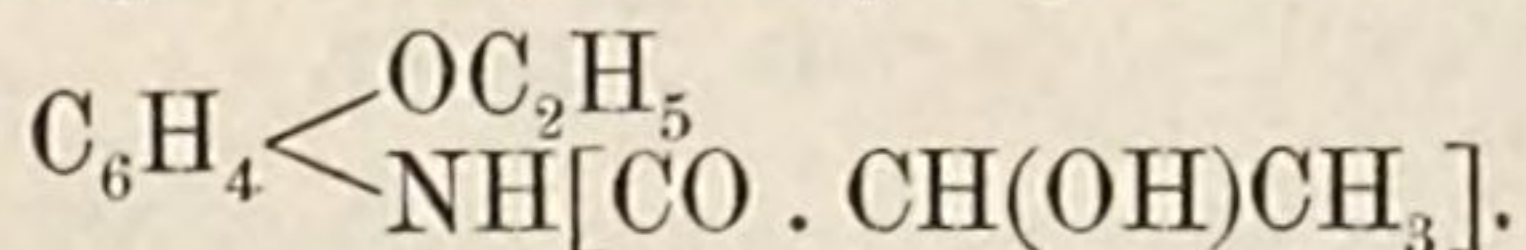


ist das von v. Mering³⁾ neuerdings dargestellte nächst höhere Homologe des Phenacetins. Farblose Krystalle vom Schmelzpunkt 120°.



Aus p-Phenetidin und Valeriansäure oder Valerylchlorid dargestellt, krystallisiert in Nadeln und siedet bei 350—360°, ist in Aether, Benzin, Chloroform, Aceton wenig löslich, in heissem Methyl- und Aethylalkohol löslicher als in kaltem.

Lactophenin, Lactyl-p-Phenetidid



Das Phenetidid der Milchsäure ist eins von den Antipyreticis, welches mehr als manches der anderen von sich reden gemacht hat. Vielleicht hat es dies der öffentlichen gegenseitigen Befehdung der Höchster Farbwerke und der chemischen Fabrik vormals Goldenberg, Geromont & Co. zu verdanken.

Letztere Fabrik hat eine Anzahl Patente für seine Darstellung erhalten⁴⁾.

¹⁾ D.R.P. 71159†.

²⁾ D.R.P. 79174.

³⁾ Pharm. Ztg. 1896, p. 108.

⁴⁾ D.R.P. 70250. *

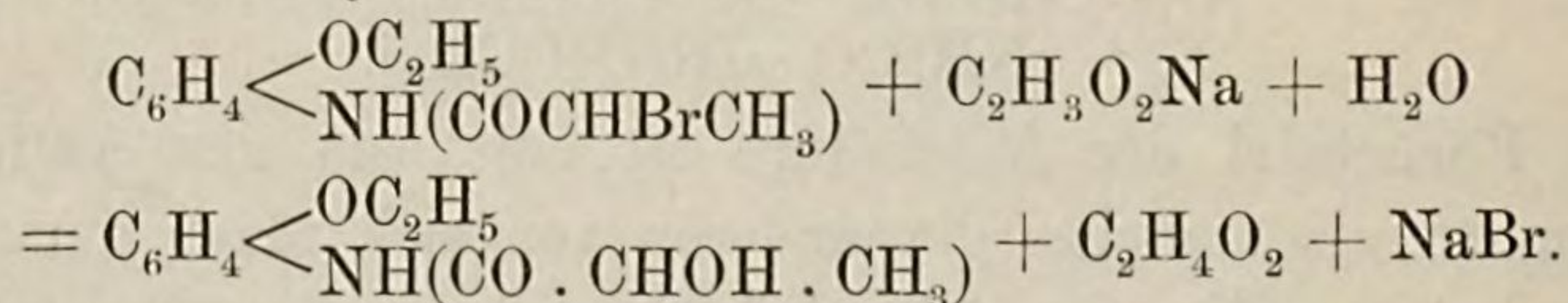
Nach dem D.R.P. 70 250 werden 10 kg milchsaures p-Phenetidin in einem emaillierten Kessel allmählich auf 180° erhitzt und so lange auf dieser Temperatur unter Umrühren gehalten, als noch Wasserabspaltung bemerkbar ist. Die auf 100° erkaltete Masse wird in 200 l Wasser eingetragen und bis zur Lösung unter Zusatz von Tierkohle gekocht. Aus der filtrierten Lösung scheidet sich das Lact-p-Phenetidid in farblosen, derben Nadeln ab.

Als Beispiel für seine Darstellung vermittelt Milchsäureestern gibt dasselbe Patent jene des Lact-p-Anisidids an. 15 kg p-Anisidin werden mit 12 kg Milchsäureäthylester während 5—10 Stunden auf 180° erhitzt. Nach Abblasen des Alkohols und überschüssigen Anisidins mit Wasserdampf wird das Produkt unter Zusatz von Tierkohle in Wasser gelöst.

Bei Anwendung von Lactamid¹⁾ werden davon 8,9 kg mit 13,7 kg p-Phenetidin auf 150° bis zu Beendigung der Amoniakentwicklung erhitzt. Nach dem Abkühlen der Schmelze bis auf 100° giesst man sie in heisse, verdünnte Salzsäure. Nach dem Erkalten krystallisiert das Lact-p-Phenetidid aus.

Die Darstellungsweisen aus Lactid und Milchsäureanhydrid vergleiche bei den entsprechenden Aniliden.

Aus den α -Halogenpropionylderivaten²⁾ des p-Phenetidins wird das Lactophenin durch Verseifung mit alkoholischem Natriumacetat erhalten. 20 kg α -Brompropionyl-p-Phenetidid werden mit 12 bis 20 kg (theoretisch 10 kg notwendig) krystallisiertem Natriumacetat in 90%igem Sprit gelöst, und diese Lösung solange am Rückflusskühler gekocht, bis eine mit Wasser gefällte und ausgewaschene Probe ein bromfreies Produkt liefert. Abdestillieren des grössten Teils des Alkohols und Umkrystallisieren aus Wasser.



Das Lactophenin kann auch nach der im Patent Nr. 85 988 beschriebenen Methode gewonnen werden, indem p-Lactylamidophenol durch Bromäthyl äthyliert wird³⁾.

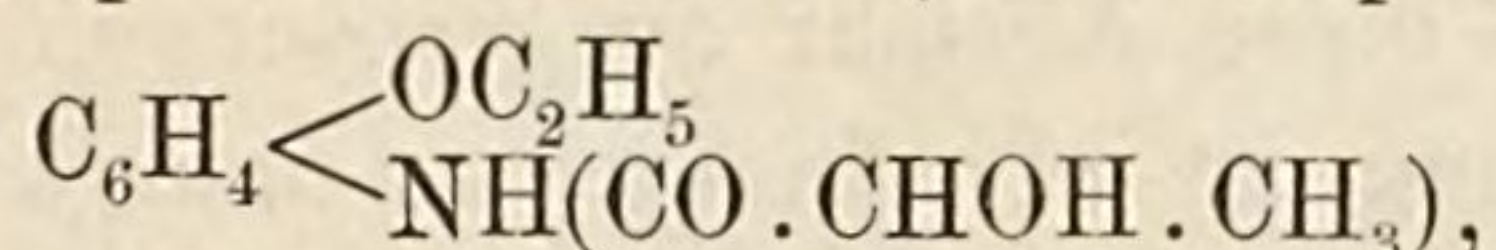
Das Lact-p-Anisidid $\text{C}_6\text{H}_5 \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{NH}(\text{CO} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_3) \end{array}$ bildet feine, farblose Nadelchen vom Schmelzpunkt 106,5°, die sehr

¹⁾ D.R.P. 81539.

²⁾ D.R.P. 85212. — ³⁾ Täuber, D.R.P. 90595.

leicht in Alkohol, heissem Wasser und in Benzol löslich, in kaltem Benzol, Ligroin und Aether schwer löslich sind.

Das Lact-p-Phenetidid, Lactophenin ¹⁾



bildet aus Wasser derbe, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 117,5 bis 118°. Sie lösen sich leicht in Alkohol (8,5 Teilen von 15°), heissem Benzol und siedendem Wasser (55 Teilen), schwer in Aether und Ligroin. In kaltem Wasser ist es leichter als Phenacetin löslich, 1 Teil in 500 Teilen Wasser von 15°. Die Lösungen reagieren neutral. Das Lactophenin ist geruchlos, aber von schwach bitterem Geschmack. Es wird durch Säuren oder Alkalien in seine Komponenten gespalten, und zeigt die Ritsertche Chromsäurereaktion.

Verreibt man 0,3 g fein gepulvertes Lactophenin mit 2 ccm Salpetersäure, so färbt sich das Gemisch alsbald gelb. Das nach einstündiger Einwirkung erhaltene Produkt wird mit Wasser verdünnt, und der ausgewaschene Rückstand mit wenig alkoholischer Kalilauge durch Erwärmen gelöst. Aus der dunkelgelbrotten Flüssigkeit scheiden sich rote Krystalle vom Schmelzpunkt 110,5° ab.

Lactophenin wird von konzentrierter Schwefelsäure farblos gelöst und muss wie alle diese Präparate, welche keine Mineralsalze sind, ohne Rückstand verbrennlich sein. Es muss die für alle Phenetidin-derivate eintreffende Phenolschwefelsäurereaktion, sowie die von Authenrieth und Hinsberg für das Phenacetin angeführte Salpetersäurereaktion geben.

Nach Verabfolgung von Lactophenin zeigt der Urin, mit Eisenchloridlösung versetzt, eine sich allmählich entwickelnde Rotbraunfärbung, ferner die beim Antifebrin beschriebene Indophenolreaktion und die Azofarbstoffbildung, welche für den Nachweis von Phenetidin, entsprechend der Methode von Fr. Müller beim Phenacetin angegeben ist.

Wie Phenacetin, so setzt Lactophenin bei Tieren die künstlich gesteigerte Körpertemperatur herab und wirkt beruhigend. Bei Kaninchen lassen sich willkürliche Bewegung und Empfindung vollständig und die Reflexthätigkeit fast vollständig aufheben, ohne dass die Herzthätigkeit und die Respiration wahrnehmbar beeinflusst wird. So liegt denn auch nach Strauss ²⁾ in der Anwendung bei fieberhaften

¹⁾ Thoms, Pharm. Ztg. 1894, Nr. 47.

²⁾ Therap. Monatsh. 1894, p. 442 u. 509.

Erkrankungen des Menschen, insbesondere beim Typhus, sein Vorzug vor anderen Mitteln darin, dass ihm eine gewisse speziell beruhigende Wirkung auf das Nervensystem innezuwohnen scheint. Auch v. Jaksch¹⁾ hatte diese Ansicht ausgesprochen.

Die Entfieberung ist zuverlässig; es dauert bei 0,5—1 g pro dosi 8—10 Stunden, ehe die Temperatur ihren alten Stand erreicht hat. Lästige Nebenwirkungen stehen sehr vereinzelt da, aber sie sind vorhanden: Schweiss, Cyanose, leichte Alteration der Herzthätigkeit, Exantheme, Icterus²⁾, Kollaps. Im allgemeinen scheint es dem Phenacetin ebenbürtig zur Seite zu stehen, in manchem sogar etwas mehr zu leisten, so vielleicht als Antineuralgicum und Sedativum.

v. Róth lobt seine antirheumatischen Wirkungen. Schmerzen, Rötung und Schwellung der Gelenke schwanden nach seinen Erfahrungen meist innerhalb 24—48 Stunden, zuweilen unter den oben bezeichneten Nebenwirkungen³⁾.

Lactyl- ω -Chlor-p-Phenetidin⁴⁾ $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OC}_2\text{H}_4\text{Cl} \\ \text{NHCOCH(OH)CH}_3 \end{matrix}$.

Glänzende weisse Blättchen, welche bei 112—113° schmelzen, in kaltem Wasser schwer, in heissem Wasser leicht löslich sind.

Lactyl- ω -Brom-p-Phenetidin. Glänzende, weisse Blättchen vom Schmelzpunkt 114—115°; in kaltem und heissem Wasser schwer löslich, leicht in warmem Alkohol. Es wird erhalten durch mehrstündiges Erwärmen von 1,8 kg p-Lactylamidophenol mit 2,8 kg Aethylenbromid in alkoholischer Lösung unter Hinzugabe von 0,6 kg Kaliumhydroxyd. — Das p-Lactylamidophenol entsteht durch Erhitzen molekularer Mengen p-Amidophenol und Milchsäure auf 170°. Es löst sich in heissem Wasser oder in Alkohol leicht, schwer in Aether und Benzol. Schmelzpunkt 137—138°.

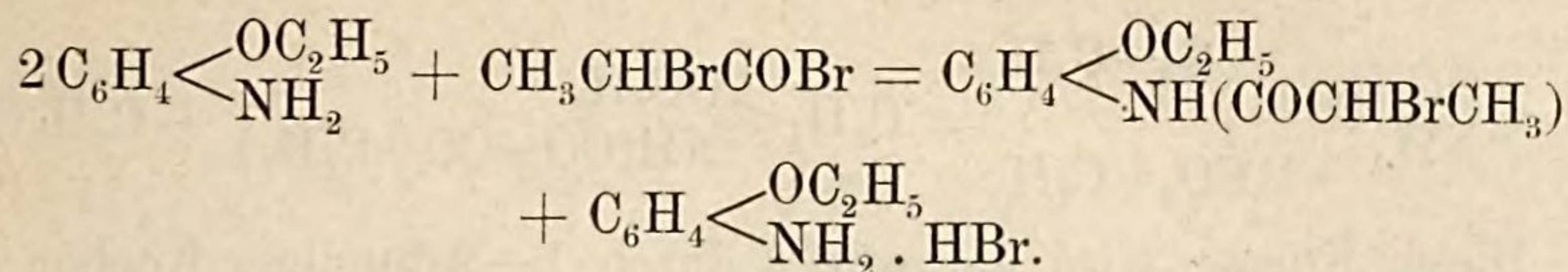
Die α -Halogenpropionyllderivate des Anisidins und Phenetidins, welche zur Herstellung der Lactylprodukte dieser Basen Verwendung finden können, werden aus letzteren nach dem Patente 85212 durch Behandlung mit den Halogenpropionylchloriden (Bromiden) erhalten. 1 Molekül α -Brompropionylbromid wird in der vierfachen Menge absoluten Aethers gelöst und allmählich unter Kühlung mit 2 Molekülen p-Phenetidin versetzt. Die Umsetzung erfolgt augenblicklich nach der Gleichung:

¹⁾ Therap. Monatsh. 1894, p. 361.

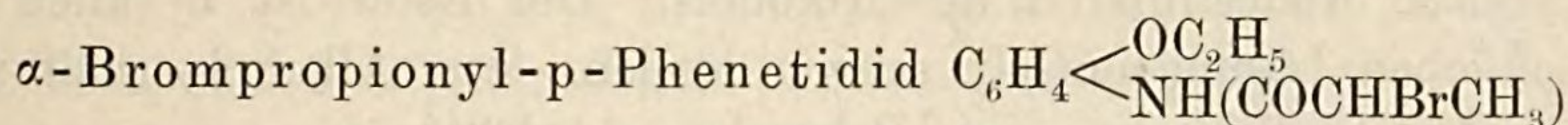
²⁾ Centralbl. f. innere Medizin 1896, Nr. 6.

³⁾ Wiener klin. Wochenschr. 1894, Nr. 37.

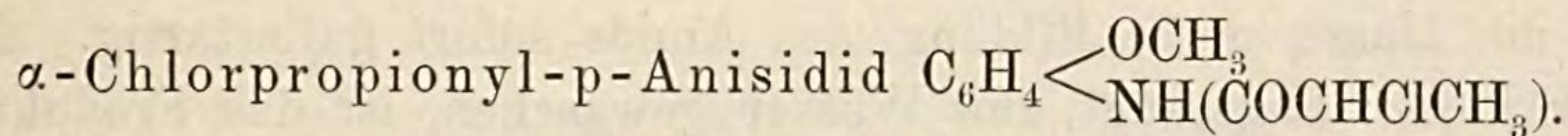
⁴⁾ Täuber, D.R.P. 90412.



Nach Abdestillieren des Aethers und Auswaschen des Phenetidid-bromhydrats mit kaltem Wasser wird das α -Brompropionyl-p-Phenetidid aus kochendem Alkohol umkrystallisiert.



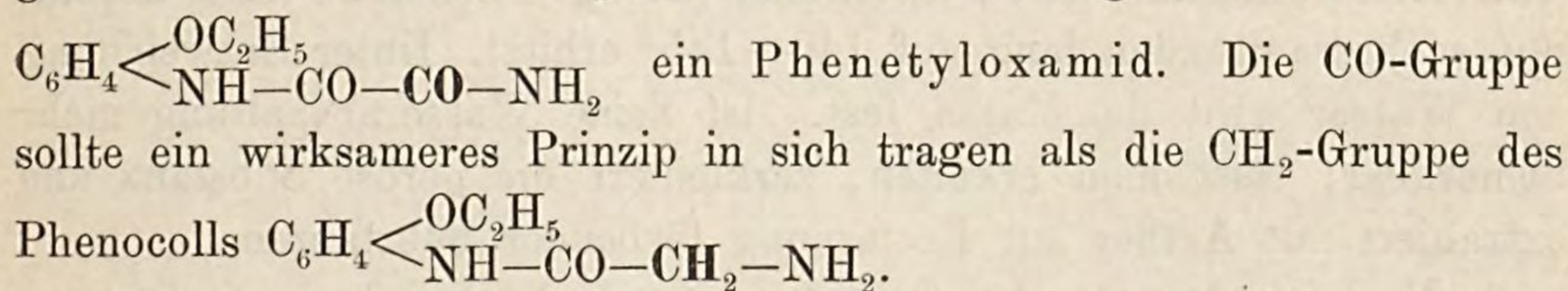
bildet glänzende Nadeln, vom Schmelzpunkt 135° , unlöslich in Wasser, schwer löslich in Aether und leicht löslich in heissem Alkohol.



Prismen vom Schmelzpunkt 110° .

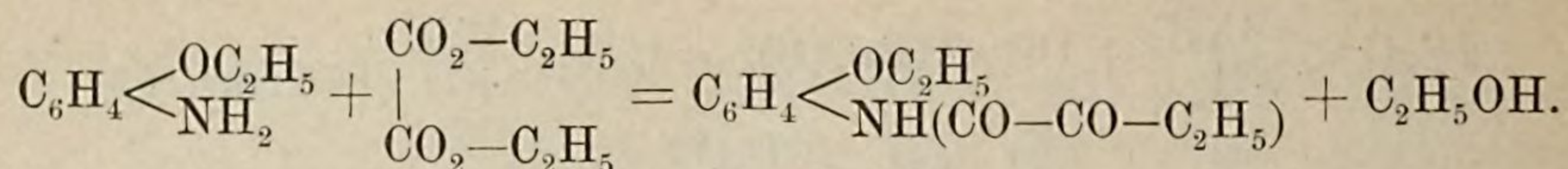
Diese Halogenpropionyl-derivate sind gegen kochendes Wasser sehr beständig. Durch Alkalilaugen werden sie hydrolytisch gespalten, ehe das Halogen durch Hydroxyl ersetzt ist. Durch Alkalikarbonat findet keine hydrolytische Spaltung, wohl aber Ersatz von Halogen durch Hydroxyl statt. Doch gelangt man hierbei nur schwierig zu reinen Produkten. Diese werden glatt erhalten, wenn man die Halogenprodukte in wässriger oder alkoholischer Lösung mit Acetaten kocht.

Durch den Erfolg des Phenocolls angeregt, hoffte die Aktiengesellschaft für Anilinfarbenfabrikation¹⁾ einen Körper mit wertvolleren Eigenschaften zu erhalten, wenn sie den Amincharakter des Phenocolls in den eines Amids umwandelten. Dieser Erwägung gemäss entstand ein Körper der Oxalsäure folgender Konstitution:



Das Präparat hat zum Ausgangsmaterial den Phenetidyloxalester, der seinerseits durch Zusammenbringen gleicher Moleküle von p-Phenetidin und Oxaldiäthylester entsteht.

¹⁾ Patentanmeldung vom 13. 6. 1884. Versagt.

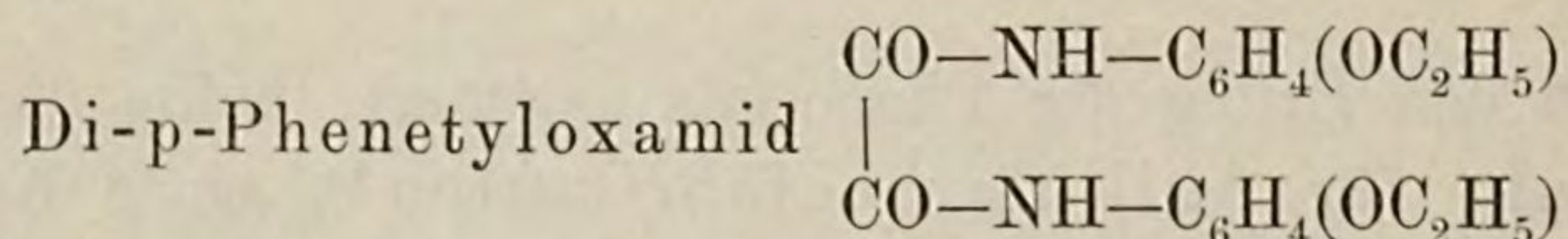


Dieser Körper wird dargestellt durch 1—2stündiges Kochen von 5,5 kg p-Phenetidin und 6 kg Oxalsäureester, in 25 kg 96%igen Alkohol gelöst. Nach dem Erkalten trennt man den auskrystallisierten Ester von der Mutterlauge und gewinnt aus dieser noch gelöste Anteile durch Abdestillieren des Alkohols. Der Ester ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich. Aus Alkohol erhält man ihn in derben Blättchen vom Schmelzpunkt 109°.

Werden 1 kg desselben in 2,5 kg Alkohol aufgeschlemmt und bis zum Sieden erhitzt, wobei sich fast alles löst und in die filtrierte heisse Lösung 1/2 kg 30%iges Ammoniak zufließen gelassen, so gesteht die Masse unter Bildung des Amids sofort gallertartig. Nach dem Erkalten abgesaugt, mit Wasser gewaschen, ist das Produkt sofort rein, wenn zur Darstellung des Esters frisch destilliertes Phenetidin angewendet war.

Das Amid bildet ein sehr feines, schneeweisses Pulver vom Schmelzpunkt 242—243°. Es ist geschmacklos.

Könnte der eben beschriebene Körper als ein Oxamid aufgefasst werden, in welchem ein Wasserstoff der einen NH₂-Gruppe durch Phenetyl ersetzt ist, so lässt J. D. Riedel in dem folgenden Körper die Phenetylgruppe auch in die zweite NH₂-Gruppe eintreten, so dass jetzt ein



entsteht ¹⁾.

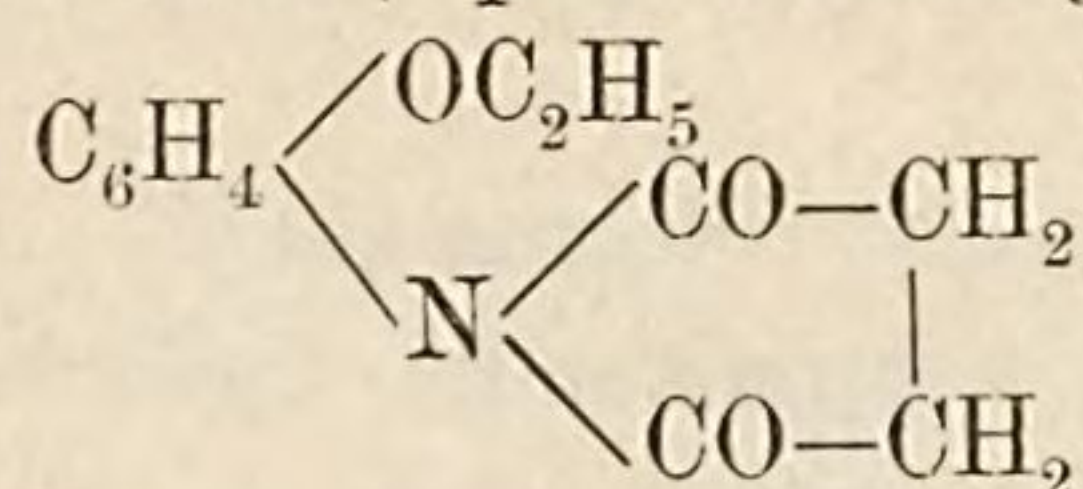
Die Verbindung wird erhalten, indem man 1 Molekül (90 g) wasserfreie Oxalsäure mit 2 Molekülen (274 g) Phenetidin innig mischt, und mehrere Stunden lang auf 140—145° erhitzt. Unter Entweichung von Wasser wird die Masse fest. Ist keine Wasserabspaltung mehr bemerkbar, lässt man erkalten, zerkleinert die poröse Substanz und extrahiert mit Aether zur Entfernung färbender Substanzen.

Nach Entfernung der Oxalsäure durch Auswaschen mit heissem Wasser krystallisiert man aus heissem Eisessig um.

Feine, weisse Krystallnadelchen, welche bei 263° schmelzen, unlöslich in Wasser und Aether, schwer löslich in absolutem Alkohol, Benzol und Chloroform, leichter löslich in heissem Eisessig.

¹⁾ D.R.P. 79 099†.

Pyrantin, Phenosuccin, p-Aethoxyphenylsuccinimid



und p-Methoxyphenylsuccinimid

sind von Piutti¹⁾ als Präparate erhalten worden, von denen die Höchster Farbwerke²⁾ in der Patentschrift sagen, dass sie hervorragende antifebrile Eigenschaften besitzen, ohne unangenehme Nebenwirkungen zu zeigen. Das Hämoglobin des Blutes wird, selbst mit sehr konzentrierter Lösung des p-Aethoxyphenylsuccinimids behandelt, nicht verändert.

Darstellung: 173,5 Teile p-Amidophenetolchlorhydrat und 118 Teile feingepulverte Bernsteinsäure werden sorgfältig gemischt, auf 180—190° solange erhitzt, bis Wasser und Salzsäure nicht mehr entweichen und eine rote Flüssigkeit entstanden ist, die beim Erkalten krystallinisch erstarrt. Umkrystallisieren aus heissem 90 %igen Alkohol.

Bei der Darstellung aus Phenacetin werden davon 179 Teile und 118 Teile Bernsteinsäure langsam auf 245° erhitzt, bis die Bildung von Essigsäure beendet ist.

Nach dem Verfahren von Täuber³⁾ wird das p-Amidophenol zuerst succinyliert und dann äthyliert oder methyliert.

Zur Darstellung von Succinyl-p-Amidophenol erhitzt man z. B. 1,2 kg Bernsteinsäure mit 1,1 kg p-Amidophenol auf 150—170° und krystallisiert das braungefärbte Reaktionsprodukt unter Zuhilfenahme von Tierkohle aus Essigsäure um. Die Verbindung schmilzt bei 275 bis 276°, sie ist in Wasser unlöslich, löslich in Alkohol, sehr leicht löslich in Essigsäure. Die Alkylierung erfolgt durch Erhitzen von 1,9 kg des Phenols mit 1,6 kg Jodäthyl und 0,4 kg Aetznatron in alkoholischer Lösung im Druckgefäß auf 100°.

Das p-Aethoxyphenylsuccinimid, Pyrantin, bildet farblose, prismatische Nadeln vom Schmelzpunkt 155°, leicht in heissem Alkohol und heisser Essigsäure löslich, sehr wenig in Wasser (1 Teil in 1317 Teilen von 17° und in 83,6 Teilen von 100°) und in Aether unlöslich. Mit Kalilauge entsteht das Kaliumsalz der p-Aethoxy-

succinaminsäure $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOK}) \end{cases}$.

¹⁾ Chemiker-Ztg. 1896, p. 54.

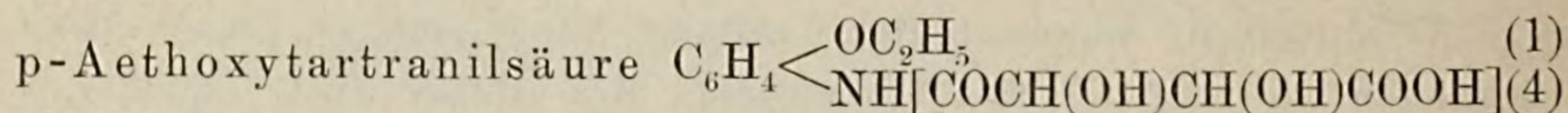
²⁾ D.R.P. 73804.

³⁾ D.R.P. 88919.

Das Natriumsalz dieser Säure ist das sogenannte lösliche Pyrantin.

Das p-Methoxyphenylsuccinimid, in gleicher Weise gewonnen, bildet bei 165° schmelzende, farblose Nadeln, die leicht in Alkohol und in Essigsäure löslich sind.

Entgegen den oben angeführten Beobachtungen, nach welchen Phenetidide sauren Charakters unwirksam sind, und nach denen auch die

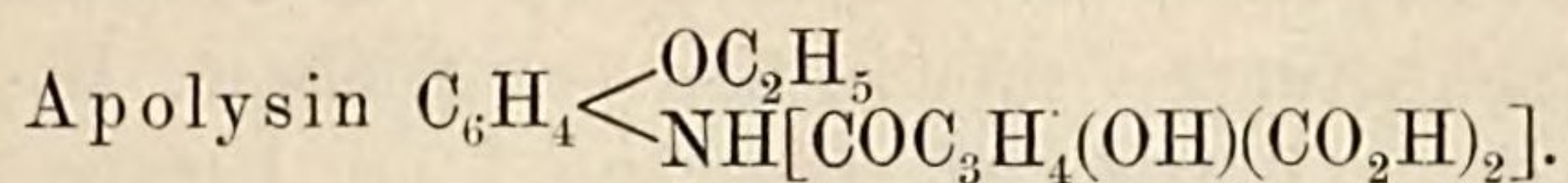


einflusslos auf die Temperatur ist, rühmt die Firma F. v. Heyden Nachf., Radebeul, die beiden von ihr hergestellten Phenetidinderivate der Zitronensäure in der Patentschrift ¹⁾ mit etwa folgenden Worten: „Beide Säuren und ihre Salze sind Arzneistoffe, welche sich durch ihre analgetischen Wirkungen, durch das Fehlen von schädlichen Nebenwirkungen und durch schnellen Eintritt der Wirkung und durch die Sicherheit der Wirkung auszeichnen. Vom Phenacetin und Lactophenin unterscheidet sich namentlich die Monophenetidin Zitronensäure durch grössere Löslichkeit in körperwarmem Wasser resp. in alkoholischen Flüssigkeiten. Infolgedessen gelangt sie schneller und vollständiger zur Resorption als Phenacetin und Lactophenin. Die Wirkung ist deshalb auch eine entsprechend schnellere und zuverlässigere. Sie sind noch Säuren, die Salze zu bilden fähig sind, können also in Form der in der Therapie aus vielen Gründen bevorzugten Natriumsalze verbraucht werden und können mit beliebigen Basen, besonders mit Alkaloiden, zu Salzen vereinigt werden, behufs Herbeiführung kombinierter Arzneiwirkungen.“

„Vor den anderen bisher angewendeten Säurederivaten des p-Amidophenetols zeichnen sich die neuen Stoffe ferner dadurch aus, dass sie neben der Wirkung des Amidophenetols diejenige der Zitronensäure besitzen. Die Derivate des Amidophenetols haben eine schwächende Wirkung auf das Herz, welche bis zum Kollaps führen kann. Die Zitronensäure dagegen wirkt bekanntlich belebend und anregend auf das Herz, so dass in den neuen Stoffen die herzschwächende Wirkung des Amidophenetols geschwächt resp. aufgehoben ist durch die anregende Wirkung der Zitronensäure. Die neuen Arzneistoffe werden deshalb selbst in grossen Dosen vertragen. Sie scheinen nach den bisherigen Erfahrungen vollständig ungiftig zu sein.“

¹⁾ D.R.P. 87428.

Aus je einem Molekül Zitronensäure und p-Phenetidin besteht das



Es wird erhalten, indem 42 kg Zitronensäure mit 27,5 kg p-Amidophenetol mehrere Stunden lang auf 100—200° erhitzt. Die Reaktionsmasse wird hierauf in Sodalösung gelöst, wobei die mitgebildete Diphenetidin Zitronensäure ungelöst bleibt. Aus der filtrierten Lösung wird durch Salzsäure die Monosäure wieder ausgefällt und, aus Wasser oder Chloroform umkrystallisiert, rein erhalten.

Die Monophenetidin Zitronensäure, das Apolysin, bildet ein weisses, krystallinisches Pulver oder grosse wasserhelle Krystalle vom Schmelzpunkt 72°, die in 55 Teilen kalten Wassers und sehr leicht in heissem Wasser (löslicher als 1 : 1) löslich sind. Sie schmeckt und reagiert sauer. Bei 100° verliert die Monophenetidin Zitronensäure ziemlich schnell 1 Molekül Wasser und geht in einen Körper vom Schmelzpunkt 129° über, der aus heissem Wasser umkrystallisierbar ist, aber beim Behandeln mit Sodalösung und darauffolgendem Ansäuern wieder die Monophenetidin Zitronensäure vom Schmelzpunkt 72° zurückbildet.

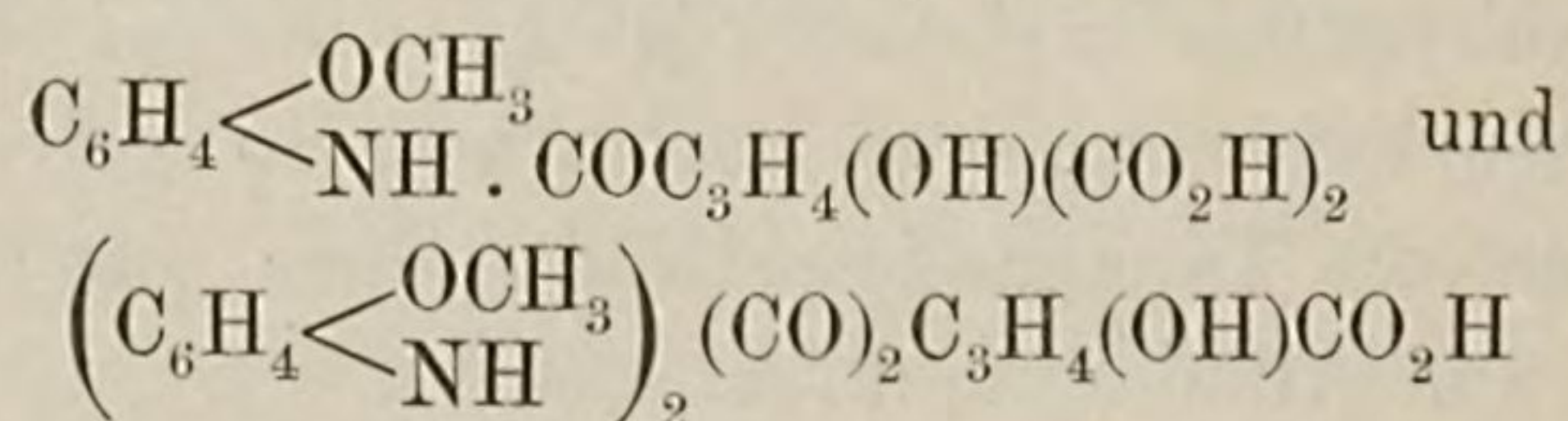
Die Diphenetidin Zitronensäure $\left(\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NHCO} \end{smallmatrix}\right)_2 \text{C}_3\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ bildet ein weisses Pulver vom Schmelzpunkt 179°, das schwer in Wasser löslich, leichter löslich in Alkohol ist. Das Natriumsalz ist in Wasser löslich, in alkalischen Flüssigkeiten fast unlöslich. Die Säure wird durch halbstündiges Erhitzen mit 10 %iger Natronlauge nicht gespalten. Zu ihrer Gewinnung werden 27,5 kg Phenetidin mit 55 kg Zitronensäure erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in verdünnter Natronlauge gekocht, wobei das in überschüssiger Natronlauge sehr schwer lösliche Natronsalz entsteht. Man filtriert ab, und behandelt den Rückstand mit vielem heissen Wasser, wobei das Natronsalz der Diphenetidin Zitronensäure in Lösung geht, während das mitgebildete, neutrale Citrophenetidid ungelöst bleibt und so getrennt wird. Aus dem Filtrat wird die Diphenetidin Zitronensäure durch Salzsäure abgeschieden und aus Alkohol umkrystallisiert.

Das Zitronensäure triphenetidid $\left(\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NHCO} \end{smallmatrix}\right)_3 \text{C}_3\text{H}_4(\text{OH})$ ist ein neutraler, geschmackloser Körper vom Schmelzpunkt 181°, der sehr schwer in Wasser löslich ist, er braucht ungefähr 13 000 Teile Wasser zur Lösung.

v. Nencki und Jaworski haben festgestellt¹⁾, dass von den drei Zitronensäurephenetididen dasjenige am brauchbarsten ist, welches die meisten Säuregruppen enthält, also das Apolysin. Es ist in Tagesdosen bis 6 g, in Einzeldosen von 0,5—1,5 g angewendet worden, so bei kroupöser Pneumonie, Skarlatina, Typhus abdominalis, Influenza, Febris puerperalis, Pyämie, Angina follicularis, Erysipelas faciei, Hemicranie, Ischias und den verschiedenen Neuralgien. Gleichzeitig mit dem Temperaturabfall werden eine Reihe anderer Symptome, besonders Schmerzen, ganz oder grösstenteils zum Verschwinden gebracht. Kontraindiziert bei nüchternem Magen und bei sekretorischer Hyperacidität. Nach Jéz²⁾ ist die antipyretische Wirkung sehr gering, die antineuralgische gleich Null.

Für das Citrophen hatte Benario die Formel des Zitronensäuretriphenetidids angegeben. In der Kontroverse³⁾, die sich hierauf zwischen ihm und Seifert über die Eigenschaften des Citrophen entspann, wurde es klar, dass Seifert das Triphenetidid meinte, während das Citrophen, über welches Benario berichtet hatte, zitronensaures p-Phenetidin war. Dieses war von Roos zum Patente angemeldet und den Höchster Farbwerken zur Fabrikation übertragen worden. Benario⁴⁾ beschreibt es als ein weisses, in 40 Teilen kalten Wassers lösliches, nach Zitronensäure schmeckendes, unschädliches Pulver, das noch lange nach dem Gebrauche im Munde den erfrischenden Geschmack der Zitronensäure zurücklässt. Treupel⁵⁾ kann auf Grund seiner an vier gesunden Hunden gemachten Beobachtungen die allgemeine Unschädlichkeit des Citrophen nicht zugeben. Er müsse dringend raten, falls man das Präparat überhaupt am Menschen anwenden wolle, sehr vorsichtig und nur mit sehr geringen Einzel- und Tagesdosen vorzugehen. Warum auch, fragt Seifert mit Recht, solle das zitronensaure Phenetidin viel geringer toxisch als andere Phenetidinsalze sein?

Die Anisidinzitronensäuren⁶⁾



¹⁾ Seifert, Deutsche med. Wochenschr. 1895, p. 523.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1896, p. 654. — Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 2.

³⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1895, p. 423, 523, 653, 736.

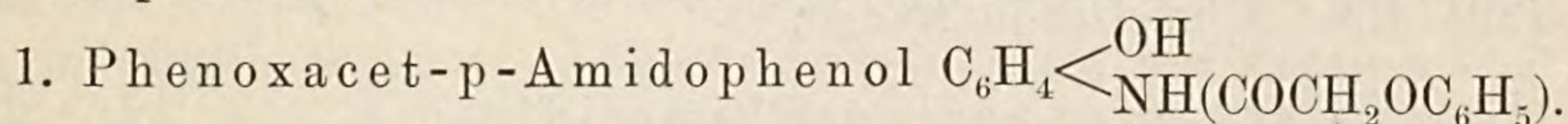
⁴⁾ Ebenda 1895, p. 423. — ⁵⁾ Ebenda 1895, p. 538. — ⁶⁾ D.R.P. 88548.

haben bei gleichem chemischen und physikalischen Verhalten wie die Phenetidinzitronensäuren eine stärkere analgetische Wirkung.

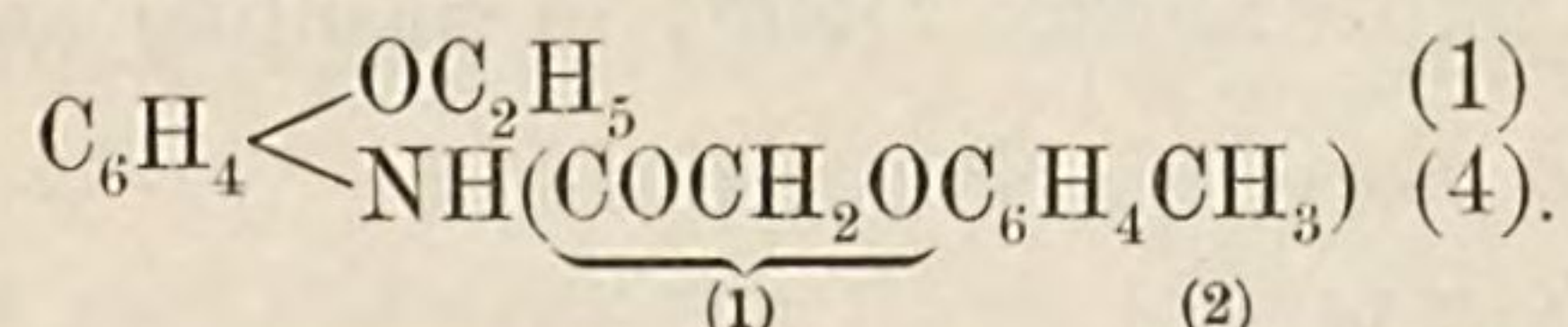
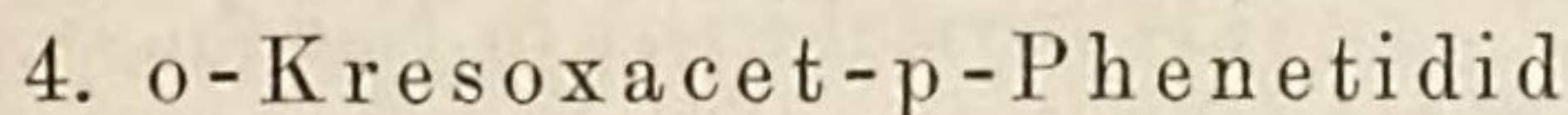
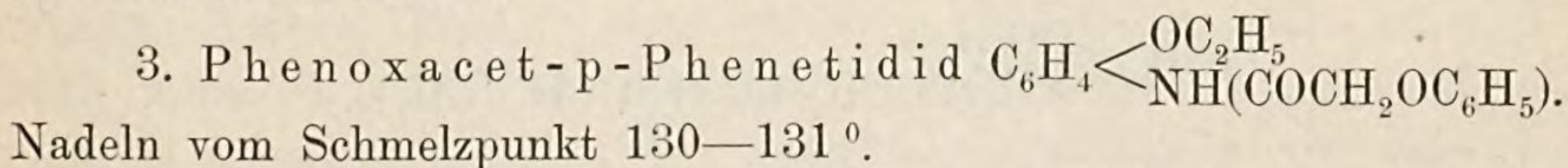
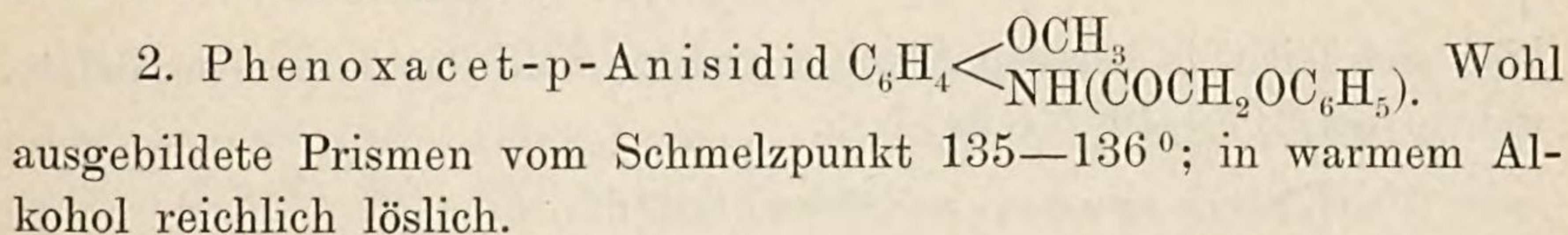
Nach einem englischen Patente stellt die Société Chimique des Usines du Rhône Kondensationsprodukte von Anisidin und Phenetidin mit aromatischen Sulfochloriden bei Gegenwart von Aetzalkali dar. Die mit Benzol-, o-, m-, p-Toluol, α - und β -Naphtalinsulfochlorid, und mit substituierten Sulfochloriden wie o-Nitro-p-toluolsulfochlorid gewonnenen Körper geben, mit siedenden Alkalilösungen im theoretischen Verhältnisse behandelt, in Wasser lösliche Alkalisalze.

Die Anisidide und Phenetidide der antiseptisch wirkenden Phenoxacetsäuren und verwandter Phenoläthersäuren hat sich L. Lederer¹⁾ patentieren lassen, auf Grund der Beobachtung, dass deren Aniliden antipyretische und antiseptische Eigenschaften zugleich zukommen. Die Präparate sind alle in Wasser unlöslich, von Alkohol und auch von Aether werden sie aufgenommen.

Darstellung: Phenoxacetsäure, $C_6H_5OCH_2COOH$, und p-Phenetidin werden in molekularen Mengen auf 120—140° erhitzt, bis keine Wasserabspaltung mehr stattfindet. Die Reaktionsmasse erstarrt beim Abkühlen zu einer harten krystallinischen Masse. Dieselbe wird durch kochenden Alkohol in Lösung gebracht, aus welcher sich das Phenoxacetphenetidid in farblosen Nadeln abscheidet.

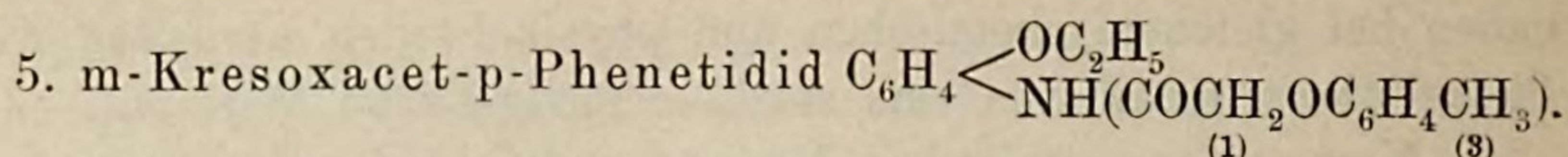


Verfilzte Nadeln. Schmelzpunkt 158—159°; leicht in warmem Alkohol, schwer in kaltem löslich.



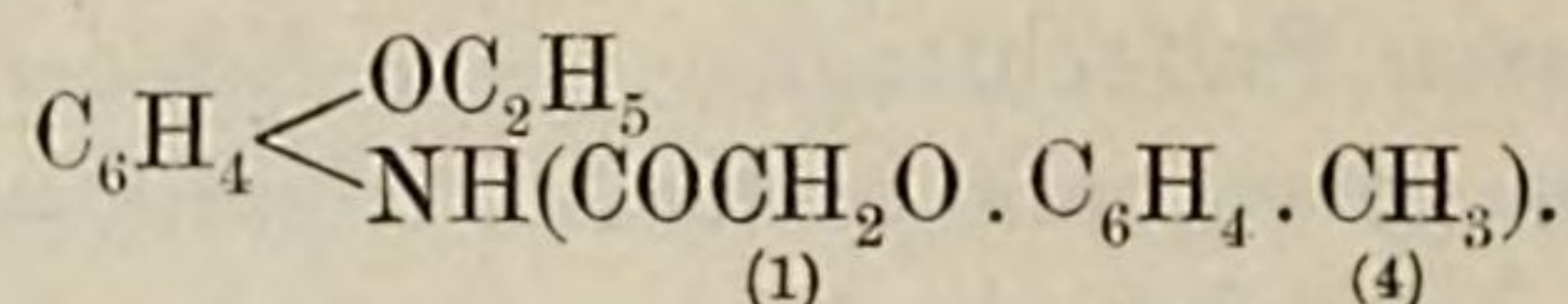
Wollige Nadeln vom Schmelzpunkt 112—113°, in warmem Alkohol ziemlich löslich.

¹⁾ D.R.P. 82105.



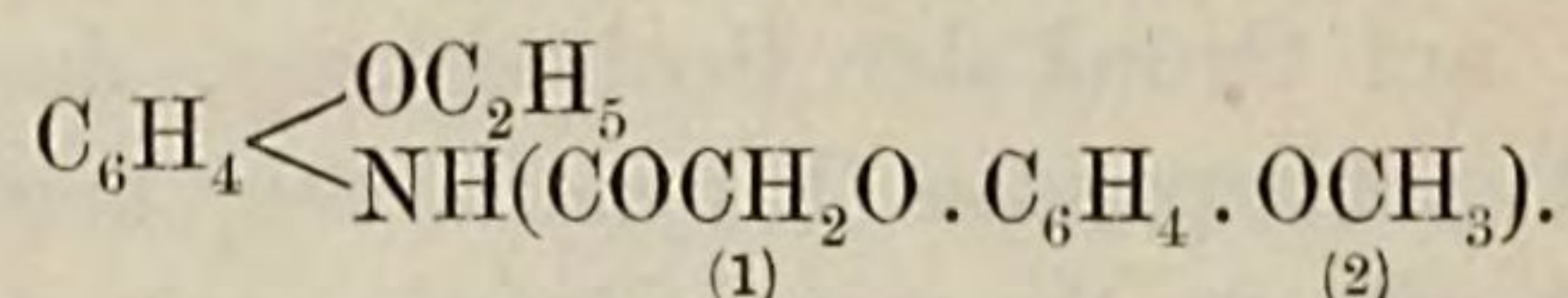
Lange, seidenglänzende Nadeln. Schmelzpunkt 124—125°, sie lösen sich leicht in heissem Alkohol.

6. p-Kresoxacet-p-Phenetidid



Nadeln vom Schmelzpunkt 133—134°.

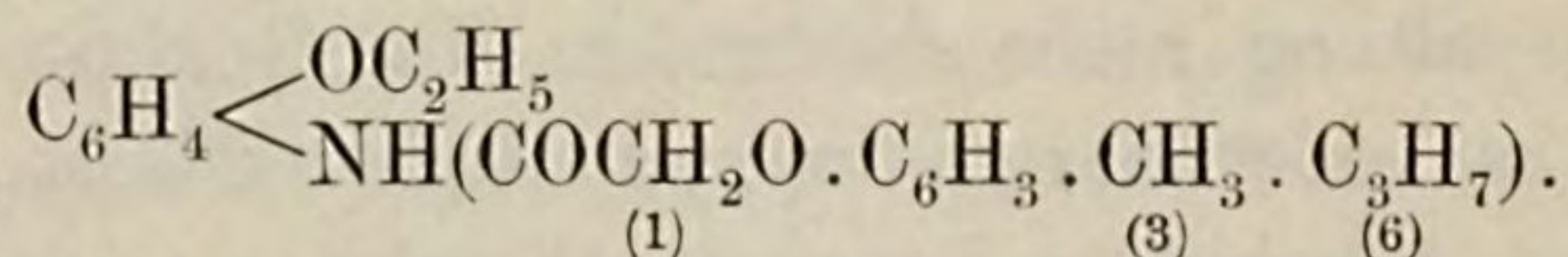
7. Guajacoxacet-p-Phenetidid



Nadel vom Schmelzpunkt 103—104°.

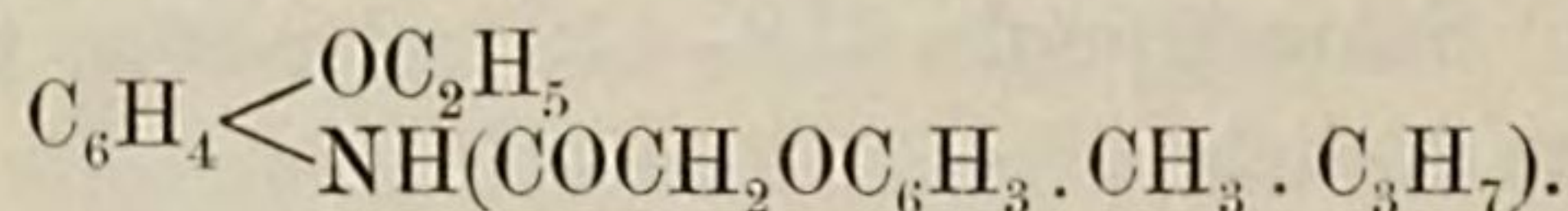
Ferner nach dem D.R.P. Nr. 83538 sind dargestellt:

8. Thymoxacet-p-Phenetidid



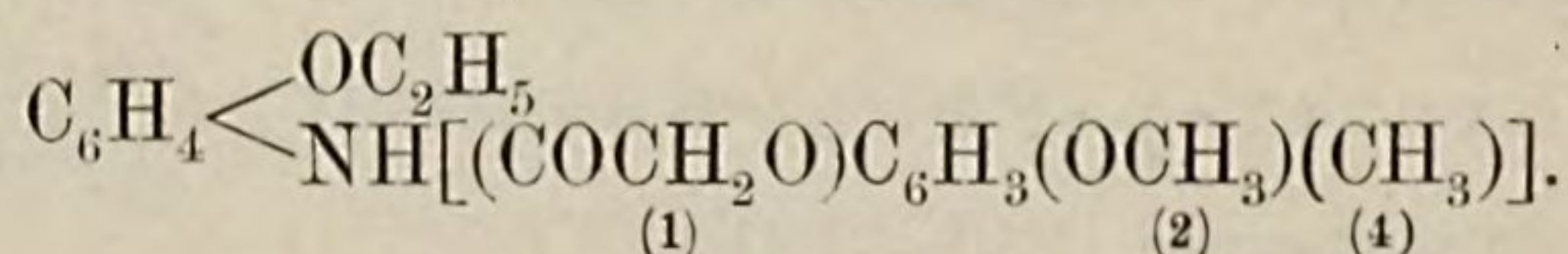
Bildet aus heissem Alkohol, in welchem es reichlich löslich ist, bei 129—130° schmelzende Nadeln.

9. Carvacroxacet-p-Phenetidid



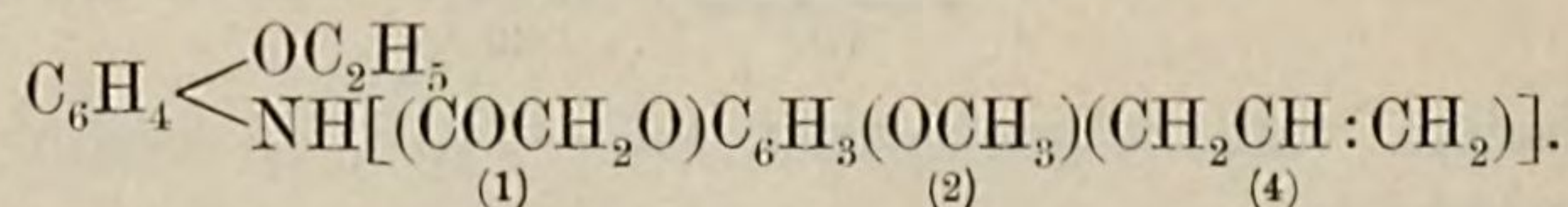
Löst sich leicht in heissem Alkohol und krystallisiert daraus in Nadeln, welche bei 105—106° schmelzen.

10. Kreosoxacet-p-Phenetidid

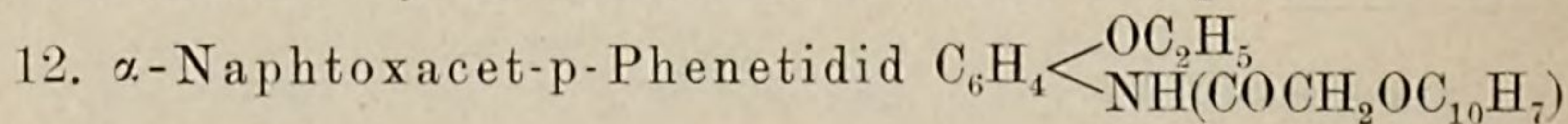


Aus Kreosoxacetsäure (D.R.P. 79514) krystallisiert in Nadeln, schmilzt bei 80—82° und ist in Benzol leicht, in Gasoline schwer löslich.

11. Eugenoxacet-p-Phenetidid



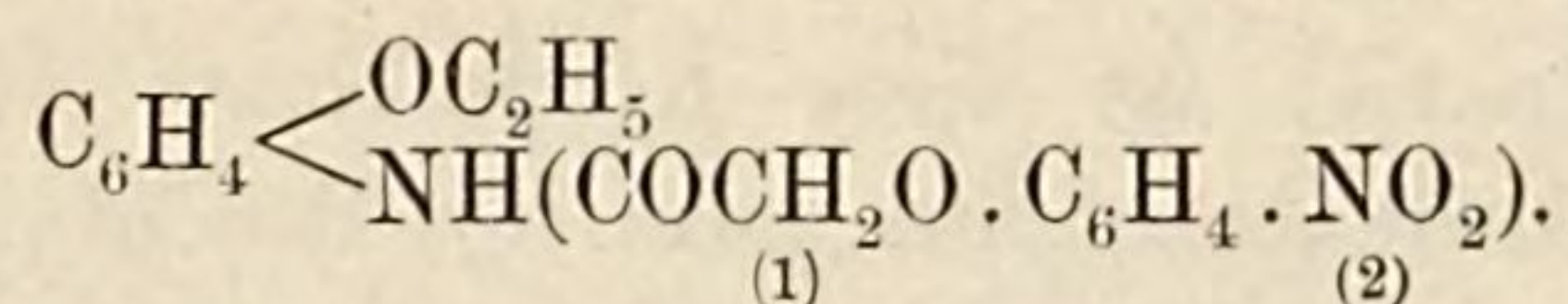
Bildet aus Alkohol krystallinische Nadeln vom Schmelzpunkt 93—94°.



ist in warmem Alkohol nur mässig löslich. Nadeln vom Schmelzpunkt 145—146°.

13. β -Naphtoxacet-p-Phenetidid löst sich schwer in heissem Alkohol und krystallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 164—165°.

14. p-Nitrophenoxacet-p-Phenetidid

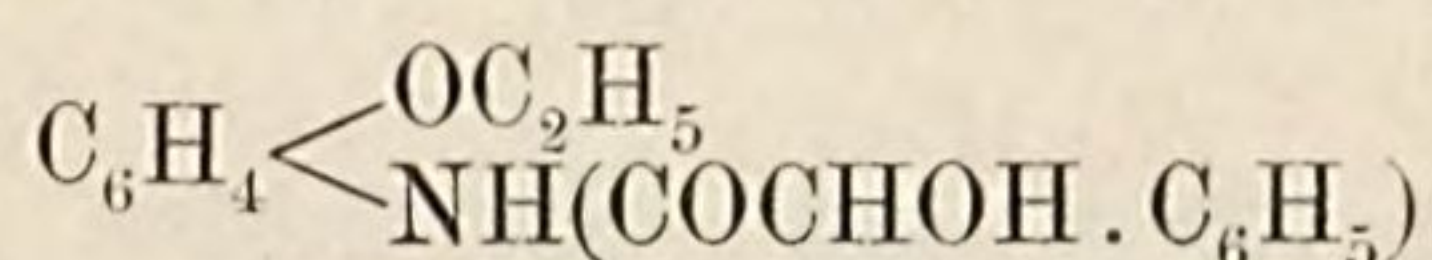


Kugelförmig gruppierte Nadeln, welche in heissem Alkohol schwer löslich sind und bei 156—157° schmelzen.

Die Einführung eines Benzoyl-Salicyl- oder Anisylrestes gelingt weit weniger leicht in das Phenetidin. Sie muss unter Anwendung eines Kondensationsmittels geschehen, z. B. des Phosphorchlorürs oder Phosphoroxychlorids. Solche Produkte sind auf diese Weise von Eger in der J. D. Riedelschen Fabrik hergestellt und sämtlich als unwirksam erkannt worden. Scholvien führt diese Unwirksamkeit auf ihre Unlöslichkeit in Wasser und schwere Spaltbarkeit zurück.

Sehr beständig gegen verdünnte Alkalien und Säuren ist auch das in der ebengenannten Fabrik dargestellte Phenetidid der Mandelsäure. Dasselbe kommt unter dem Namen Amygdophenin in den Handel. Es besitzt schwächere antipyretische Eigenschaften als Phenacetin und Lactophenin, es unterscheidet sich aber von diesen beiden dadurch, dass ihm zugleich antiseptische Eigenschaften zukommen.

Amygdophenin, Amygdalyl-p-Phenetidid¹⁾



bildet aus 60%igem Alkohol weisse, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 140,5°, welche leichtlöslich in Alkohol, schwer löslich in heissem Wasser, Aether, Benzol, nicht löslich in Petroläther sind. Es entsteht, wenn man 152 Teile Mandelsäure mit 137 Teilen p-Phenetidin, oder die glänzenden, bei 105° schmelzenden Krystalle des mandelsauren Phenetidins auf 130—170° erhitzt. Behandlung mit verdünnter Natronlauge und Entfernung der letzten Spuren Phenetidins mit alkoholhaltigem Aether.

Antipyretisch und antiseptisch wirkt auch das Acetamygdalyl-p-Phenetidin $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NHCOCH}(\text{OCOCH}_3)\text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$, schmilzt bei 154°, löst sich leicht in Alkohol und Eisessig, schwer in Aether und heissem

¹⁾ J. D. Riedel, Patentanmeld. vom 19. 11. 1894. Versagt.

Wasser. Die Acetylgruppe wird durch alkoholische Kalilauge leicht wieder abgespalten.

Von den Kondensationsprodukten der Kohlensäure und des Amidophenols bzw. ihrer Derivate treten zunächst die Urethane hervor, deren einfachstes das p-Oxyphenylurethan $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{NH} \end{smallmatrix} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ ist. Physiologisch untersucht ist diese Körperklasse durch v. Mering, welcher aus ihrer Mitte besonders zwei der Beachtung des Arztes empfiehlt: das Thermodin, Acetyl-p-Aethoxyphenylurethan als Antipyreticum und das Neurodin, Acetyloxyphenylurethan als Antineuralgicum.

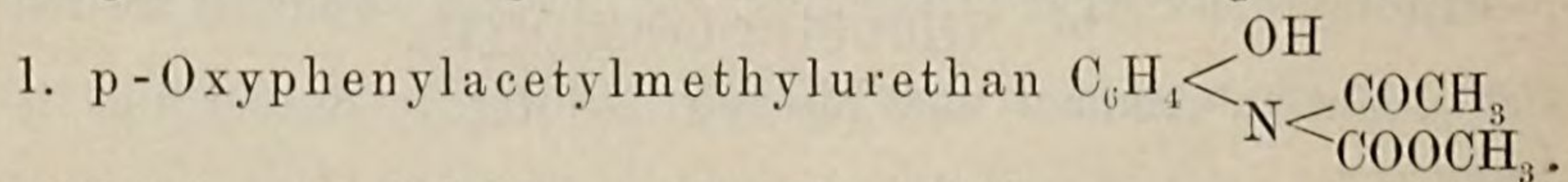
Das p-Oxyphenylurethan $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{NH} \end{smallmatrix} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, p-Oxyphenylcarbaminsäureäthylester. Die Muttersubstanz der ganzen Reihe, welche durch die Einwirkung von Chlorameisensäureäthylester auf p-Amidophenol erhalten wird und den Schmelzpunkt 120° besitzt, wirkt antipyretisch, doch zu schroff.

Das p-Oxyphenyläthylurethan $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{NH} \end{smallmatrix} \text{COOC}_2\text{H}_5$ besitzt ein Hydroxyl- und eine Imidgruppe, deren Wasserstoffatome eine mannigfaltige Besetzung durch Alkohol- oder Säurereste zulassen. Noch wieder andere Körper werden erhalten, wenn man nicht am Aethylurethan festhält, sondern die Aethylgruppe durch andere Alkyle ersetzt. Die chemische Fabrik von E. Merck in Darmstadt hat nun eine grosse Anzahl dieser Körper hergestellt und im D.R.P. Nr. 69328 beschrieben.

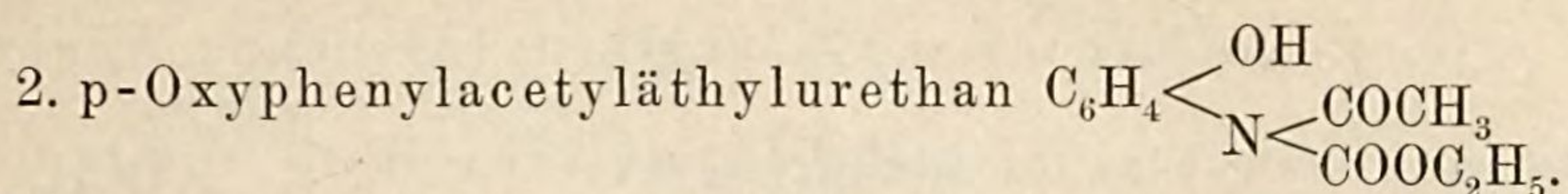
Zur Einführung von weiteren Säureresten an den Stickstoff des Urethans wird dasselbe mit der gleichen Menge Säureanhydrid unter Druck oder am Rückflusskühler eine Stunde lang erhitzt, dann wird das überschüssige Anhydrid abdestilliert und der Rückstand der Krystallisation überlassen.

Die so hergestellten Verbindungen sind wohl charakterisierte, gut krystallisierende Körper, welche in kaltem Wasser schwer bis sehr schwer löslich sind. Nach der Angabe der Patentschrift besitzen sie stark antipyretische und analgetische Eigenschaften, indem schon 0,5 g genügt haben, um die Temperatur um $3-4^\circ$ herabzusetzen.

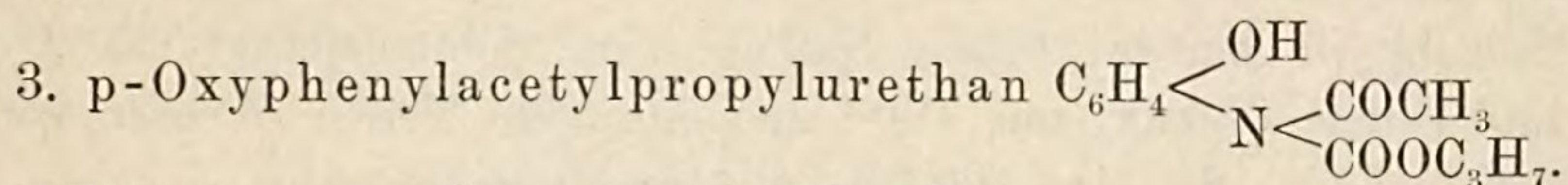
Folgende Verbindungen sind auf diese Weise dargestellt:



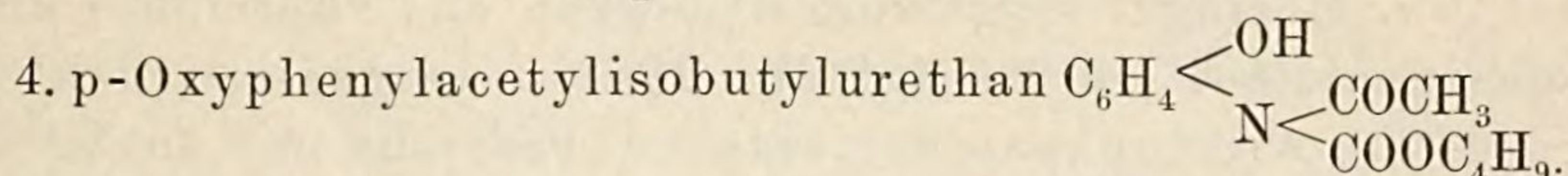
Weisse Nadeln vom Schmelzpunkt $118-120^\circ$.



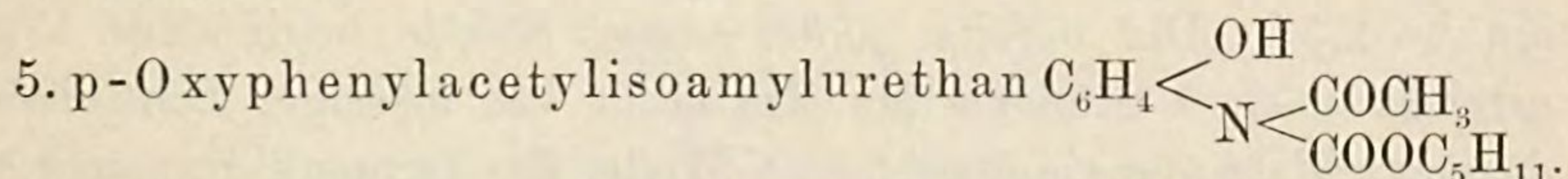
Krystallisiert aus Alkohol in farblosen Prismen oder Nadeln vom Schmelzpunkt 87° .



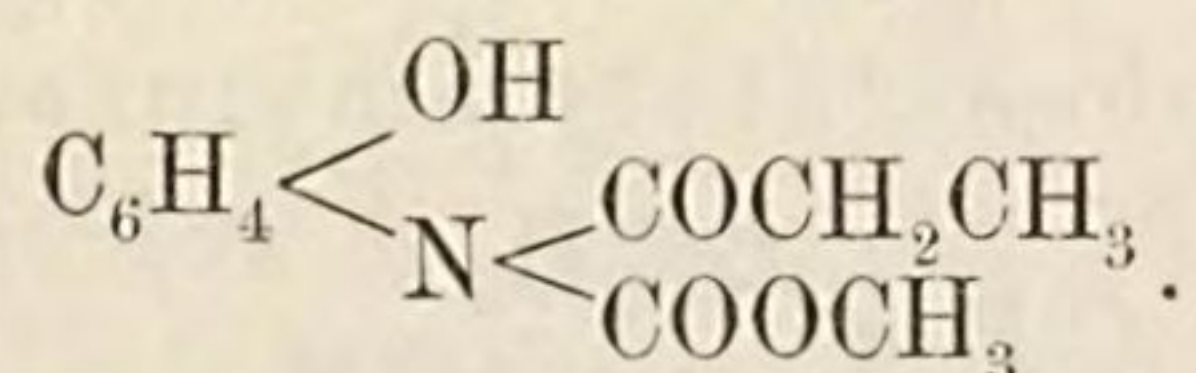
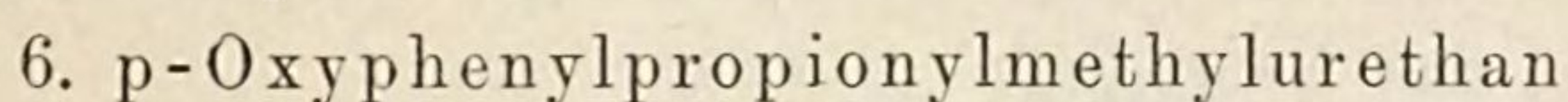
Weisse Blättchen vom Schmelzpunkt $85-86^\circ$.



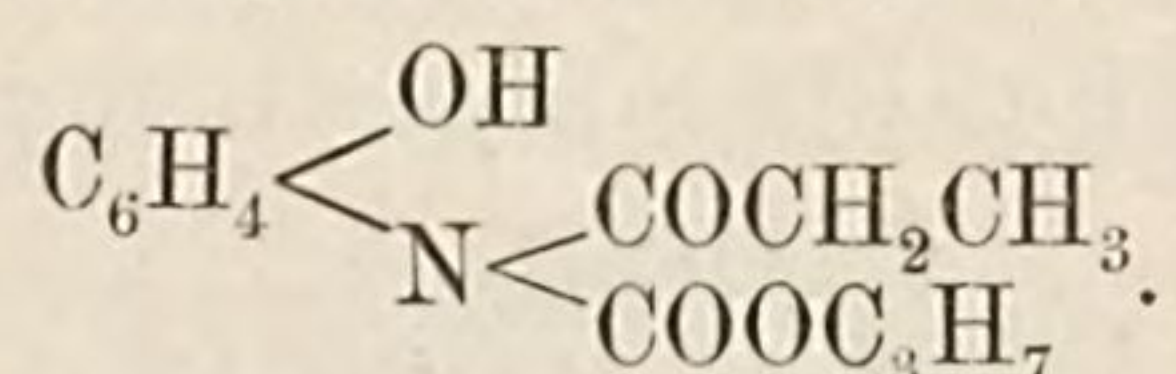
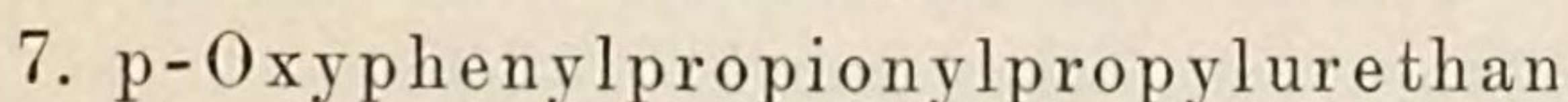
Kleine, verfilzte Nadelchen, die sich in Alkohol leicht lösen und bei $91-92^\circ$ schmelzen.



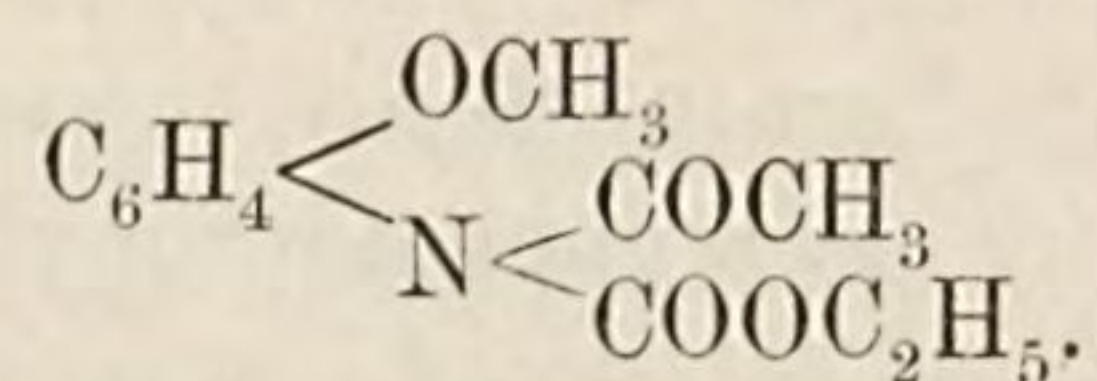
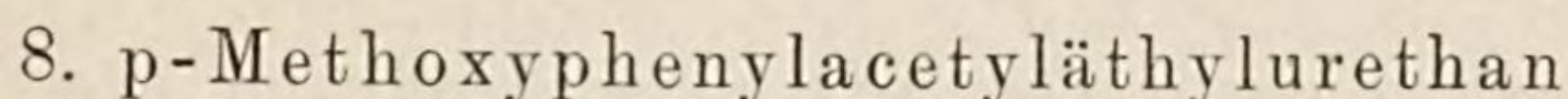
Aus Eisessig auf Zusatz von Wasser in kleinen, verfilzten Nadelchen vom Schmelzpunkt $63-65^\circ$.



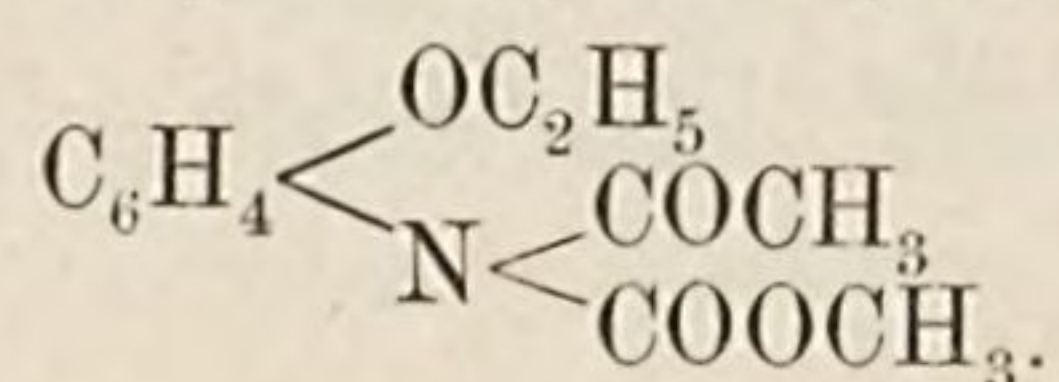
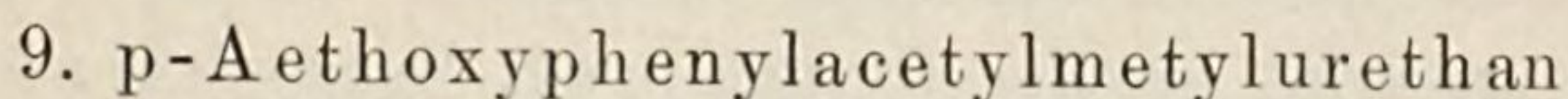
Weisse Blättchen vom Schmelzpunkt $86-87^\circ$.



Aus Eisessig auf Zusatz von Wasser, weisse Blättchen vom Schmelzpunkt $80-82^\circ$.



Weisse Nadelchen vom Schmelzpunkt $60-61^\circ$.



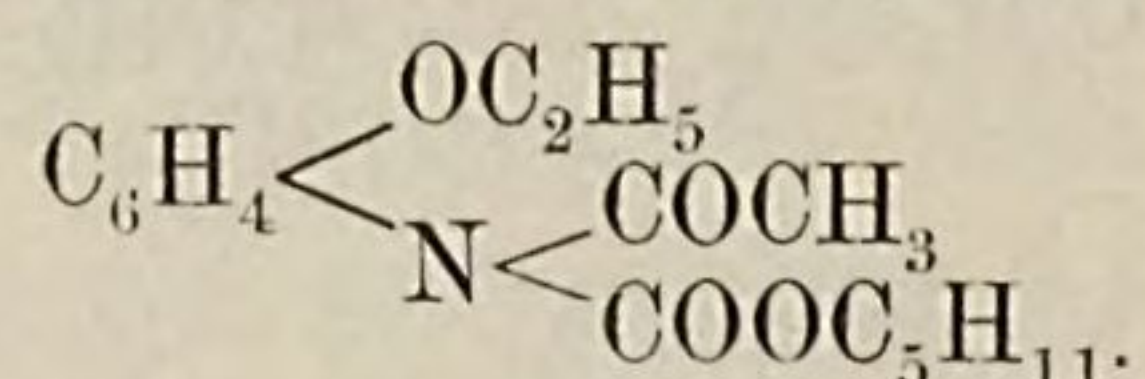
Aus Eisessig auf Zusatz von Wasser, dünne, farblose Blättchen vom Schmelzpunkt $84-86^\circ$.

10. p-Aethoxyphenylacetyläthylurethan, Acetyl-p-Aethoxyphenylcarbaminsäureäthylester $C_6H_4 \begin{matrix} \swarrow OC_2H_5 \\ N < \begin{matrix} COCH_3 \\ COOC_2H_5 \end{matrix} \end{matrix}$ hat

die arzneiliche Bezeichnung Thermodin erhalten. Krystallisiert aus Eisessig in harten, festen Nadeln vom Schmelzpunkt 95° , die in 450 Teilen Wasser von 100° und in 2600 Teilen Wasser von 20° löslich sind. Sie sind geruch- und fast geschmacklos.

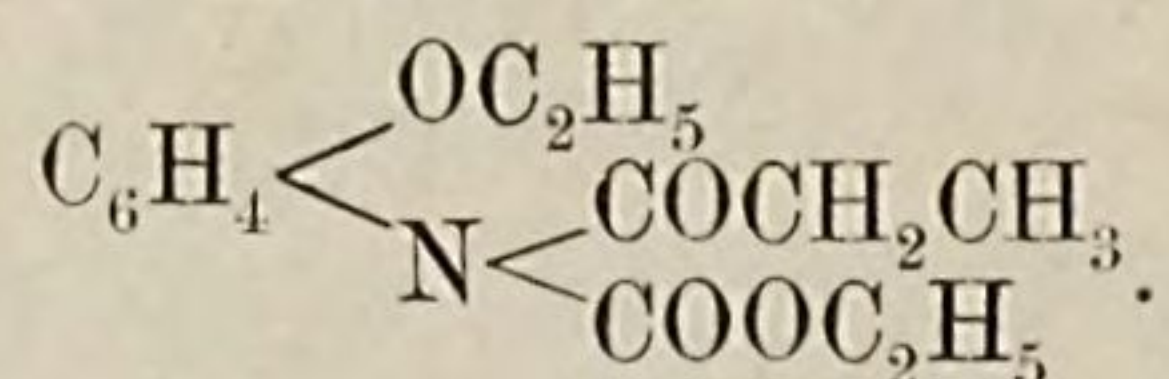
v. Mering¹⁾ trägt kein Bedenken das Thermodin als das geeignetste Fiebermittel der bisher dargestellten und geprüften Amidophenolderivate zu bezeichnen. In 50 Fällen wurden Uebelkeit, Erbrechen, Cyanose, Kollaps etc. nicht beobachtet. 0,5—0,7 g bewirken bei einer Temperatur von $39\text{—}40^\circ$ einen Abfall um $2\text{—}2,5^\circ$. Die bereits in der ersten Stunde beginnende Wirkung erreicht nach 4 Stunden ihr Maximum bei mässiger Schweissabsonderung. Die Apyrexie dauert eine Weile, der Temperaturanstieg erfolgt langsam und in der Regel ohne Frösteln. Der Puls erscheint minder frequent und zeigt eine Zunahme der Spannung. Es wirkt nicht so antineuralgisch wie das Neurodin.

11. p-Aethoxyphenylacetylamlurethan



Dünne, weisse Blättchen vom Schmelzpunkt $47\text{—}48^\circ$.

12. p-Aethoxyphenylpropionyläthylurethan



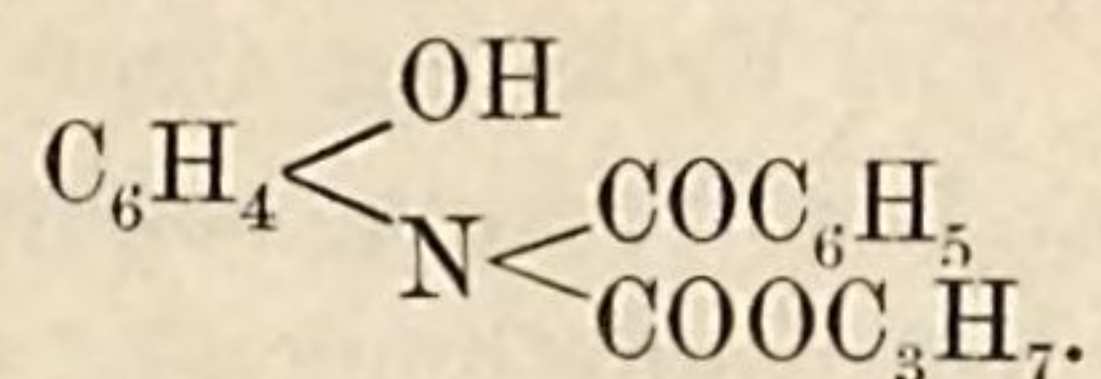
Weisse Blättchen vom Schmelzpunkt $85\text{—}86^\circ$.

Die Benzoylverbindungen der p-Oxyphenylurethane oder deren Aether werden nach der Baum-Schottenschen Methode erhalten. Man suspendiert z. B. 10 kg p-Oxyphenylpropylurethan in 10 l Wasser, dem eine 2,2 kg Natron entsprechende Menge Natronlauge zugesetzt ist. Hierzu fügt man unter beständigem Umrühren 7,5 kg Benzoylchlorid hinzu und erwärmt bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Das abfiltrierte Produkt wird aus Alkohol umkrystallisiert.

¹⁾ Ther. Monatsh. 1893, p. 582.

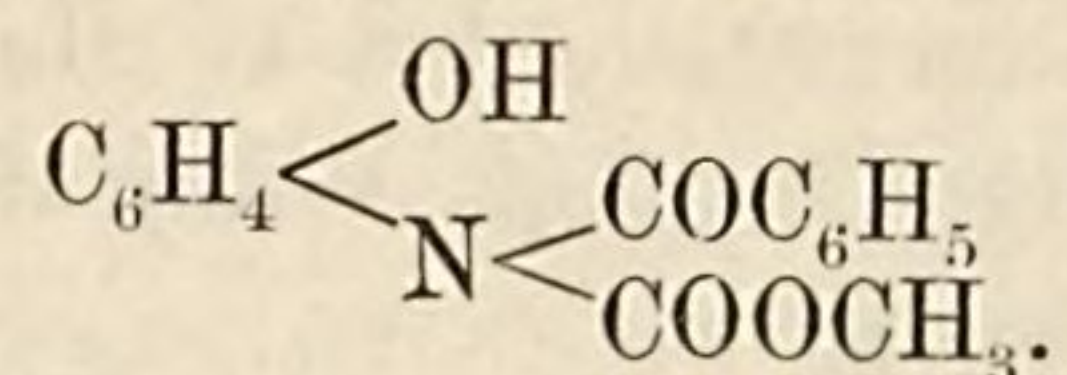
²⁾ D.R.P. 73285.

13. p-Oxyphenylbenzoylpropylurethan



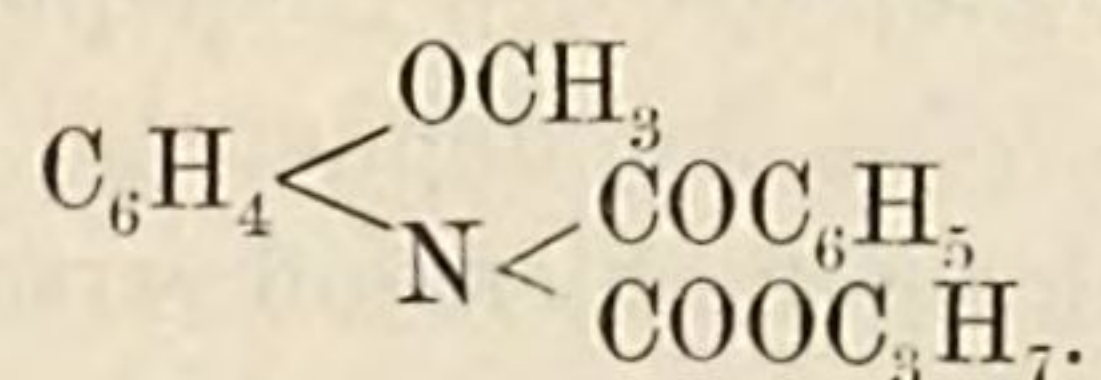
Kleine, farblose Nadelchen vom Schmelzpunkt 133—144°.

14. p-Oxyphenylbenzoylmethylurethan



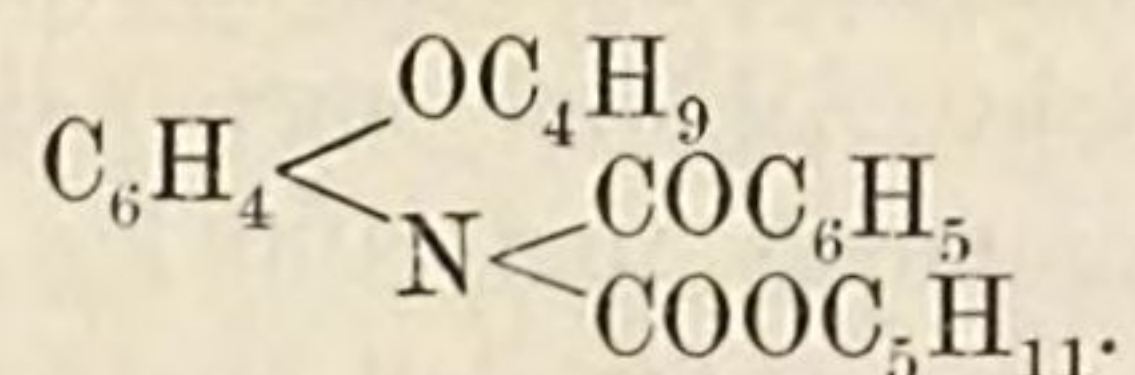
Krystallisiert aus Benzol in kleinen, weissen verfilzten Nadelchen vom Schmelzpunkt etwa 91—92°.

15. p-Methoxyphenylbenzoylpropylurethan



Weisse Nadeln (aus Benzol) vom Schmelzpunkt 78—80°.

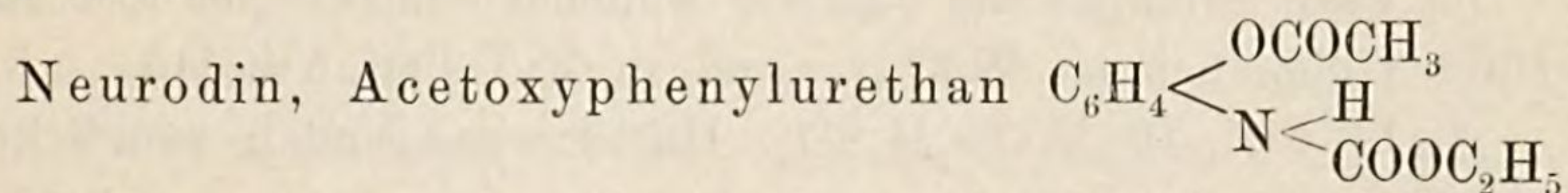
16. p-Butoxyphenylbenzoylamylurethan



Weisse verfilzte Nadeln vom Schmelzpunkt 86—88°.

Die Benzoylverbindungen besitzen dieselben physiologischen Eigenschaften wie die Acetyl- und Propionylverbindungen.

Ein an der Hydroxylgruppe acetyliertes Oxyphenylurethan ist das Neurodin.



bildet farb- und geruchlose Krystalle, die in 1400 Teilen Wasser von 15° oder in 140 Teilen siedenden Wassers löslich sind. Sie schmelzen bei 87°.

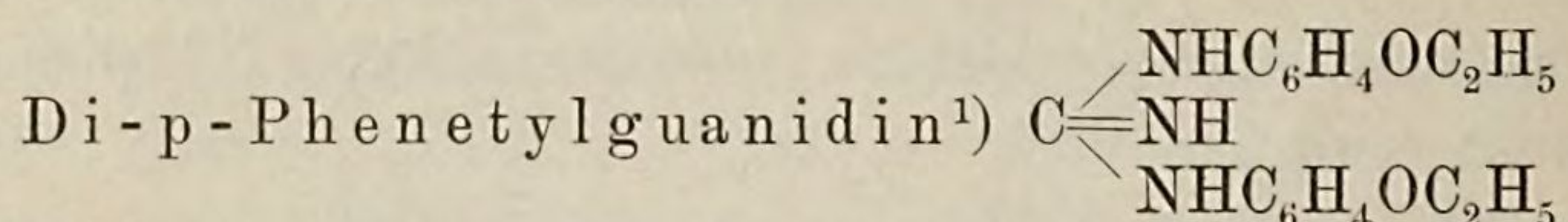
Der Acetyl-p-oxyphenylcarbaminsäureäthylester wird aus dem p-Oxyphenylurethan durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid erhalten.

Das Neurodin setzt die Temperatur bei Typhus abdom. und Pneumonia crouposa allmählich herab. Der niedrigste Stand wird nach 3 bis 4 Stunden erreicht, der Wiederanstieg ist ebenfalls langsam. Schweissabsonderung und Frost in vereinzeltten Fällen, dem entsprechend die antipyretische Wirkung zuweilen etwas schroff. v. Mering¹⁾ misst dem

¹⁾ Ther. Monatsh. 1893, p. 582.

Mittel daher einen grösseren praktischen Wert seiner antineuralgischen Eigenschaften wegen bei. Zur Erzielung einer schmerzstillenden Wirkung sind 1 g erforderlich. Die Wirkung beginnt $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Einnehmen, bei gewöhnlichen Kopfschmerzen, Hinterkopfschmerz, Migräne, rheumatischen Beschwerden, Trigeminusneuralgie, Ischias und Neuralgien bei Tabes.

Die Guanidinderivate, welche bei zweifacher Substitution durch Anisyl oder Phenethyl entstanden sind, wollte J. D. Riedel zu medizinischem Gebrauche verwenden.



wird erhalten, indem man zunächst den Di-p-phenethylthioharnstoff darstellt, dadurch, dass man 5 kg Amidophenetol in der 10fachen Menge Aether löst und mit 4 kg Schwefelkohlenstoff versetzt, 4 Tage stehen lässt, dann von den Krystallen abgiesst, den Aether abdestilliert, den Rückstand mit Aether wäscht und ihn mit der ersten Krystallisation vereinigt. 10 kg des so erhaltenen Thioharnstoffs werden fein verrieben, mit dem 10fachen Gewicht Alkohol suspendiert, worauf man eine Mischung von 3 kg Ammoniak und 100 kg 60 %igen Alkohol zusetzt und nach dem Erhitzen auf 60° mit frisch gefälltem Bleihydroxyd oder Quecksilberoxyd entschwefelt. Aus dem Filtrat werden durch Zusatz der 5fachen Menge Wasser bereits 70 % der theoretischen Ausbeute an Di-p-phenethylguanidin gefällt. Der Rest wird aus dem Filtrat als Sulfat gewonnen.

Die Base schmilzt bei 122,5°, schmeckt bitter und löst sich in ca. 1000 Teilen heissen Wassers und in 2 Teilen Alkohol.

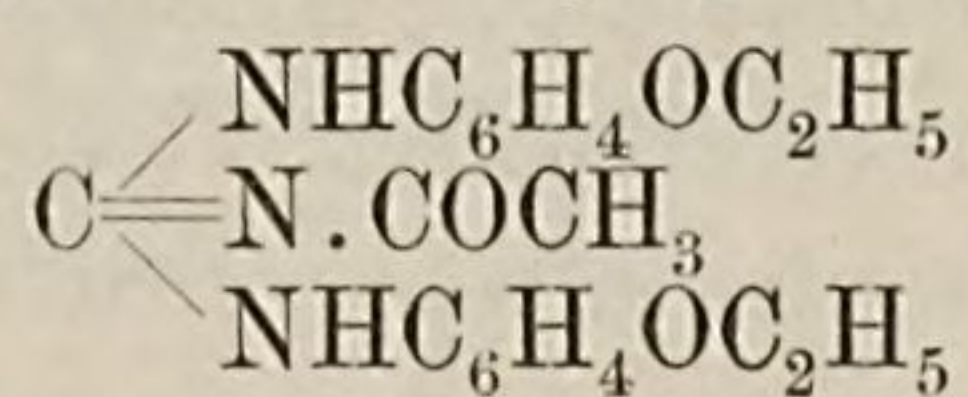
Sulfat $(\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2)_2\text{H}_2\text{SO}_4$. Harte weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 203°.

Chlorhydrat $(\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2)\text{HCl}$. Krystallisiert aus verdünntem Alkohol in derben Prismen vom Schmelzpunkt 175°.

Golddoppelsalz $(\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl})\text{AuCl}_3$. Feine, braunrote Nadeln, welche bei 144—144,5° schmelzen.

Platindoppelsalz $(\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl})_2\text{PtCl}_4$. Grosse, hexagonale Tafeln vom Schmelzpunkt 201—210°.

Monoacetyl-di-p-Phenethylguanidin, wahrscheinlich



¹⁾ D.R.P. 66550†.

wird aus Alkohol in farblosen, an der Luft leicht zersetzlichen Nadeln, vom Schmelzpunkt 165° erhalten.

Die Benzoylverbindung ist vollkommen beständig und bildet harte bei 184° schmelzende Krystalle.

Di-p-Anisylguanidin wird in analoger Weise aus dem bei 191° schmelzenden Dianisylthioharnstoff gewonnen¹⁾. Es bildet feine Nadeln vom Schmelzpunkt $135,5^{\circ}$, schmeckt bitter, löst sich in etwa 2000 Teilen kalten Wassers und in etwa 6 Teilen Alkohol. Das Sulfat bildet harte Nadeln vom Schmelzpunkt $209-210^{\circ}$, das Chlorhydrat krystallisiert aus Wasser in kurzen Nadeln vom Schmelzpunkt 192° .

Golddoppelsalz. Braune, feine Nadeln vom Schmelzpunkt 137 bis 138° .

Platindoppelsalz. Feine, hellgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt $217-218^{\circ}$.

Benzoylverbindung wird erhalten, wenn man das Guanidin mit Benzoylchlorid im molekularen Verhältnis erwärmt. Es bildet harte, derbe Prismen vom Schmelzpunkt $180,5^{\circ}$.

Einem ganz anderen Gebiete physiologischer Wirksamkeit gehören die Phenetidinderivate des Harnstoffs, namentlich das p-Phenethylcarbamid $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NHCONH}_2 \end{smallmatrix}$ an. Dieser Körper unter dem Namen „Sucrol“ durch v. Heydens Nachf. und unter dem Namen „Dulcin“ von J. D. Riedel in den Handel gebracht, ist ein Süßstoff, der weder Zirkulation, noch Atmung, Nervensystem oder Verdauung beeinflussen und frei von schädlichen Nebenwirkungen sein soll.

Zuerst von Berlinerblau dargestellt durch Umlagerung von cyansaurem p-Amidophenetol oder durch Behandeln der Verbindung

$C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{N} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{COCl} \end{smallmatrix} \end{smallmatrix}$ mit Ammoniak, liegen heute eine ganze Anzahl von

Patenten vor, welche die Darstellung des p-Phenethylcarbamids zum Gegenstande haben²⁾.

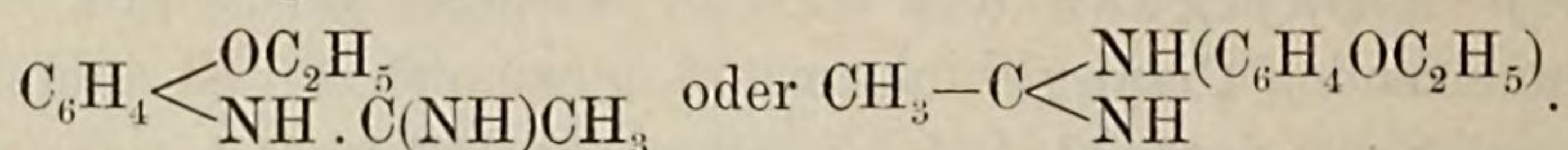
Zum medizinischen Gebrauche will Täuber seinen Patenten Nr. 79868 und 80568 gemäss die Aethenyl-p-Oxydiphenylamidine verwenden.

Dieselben leiten sich in dem Beispiel des Aethenyl-p-Diäthyl-oxydiphenylamidin in folgender Weise vom Phenacetin ab. Ersetzt

¹⁾ D.R.P. 68706.

²⁾ D.R.P. 63485, 73083, 73698, 76596, 77310, 77420, 79718.

man im Phenacetin $\text{C}_6\text{H}_4\text{<}\begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH} \end{smallmatrix} \cdot \text{COCH}_3$ den Sauerstoff der CO-Gruppe durch die zweiwertige Imidgruppe NH, so entsteht das durch Phenetyl substituierte Amidin der Essigsäure oder ein Aethenylamidin von der Zusammensetzung



Durch Ersatz des Wasserstoffs dieser neuen Imidgruppe durch Phenetyl erhält man dann das Aethenyl-p-Diäthoxydiphenylamidin, Holocaïn von der Formel: $\text{CH}_3\text{—C<}\begin{smallmatrix} \text{NH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5) \\ \text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5) \end{smallmatrix}.$

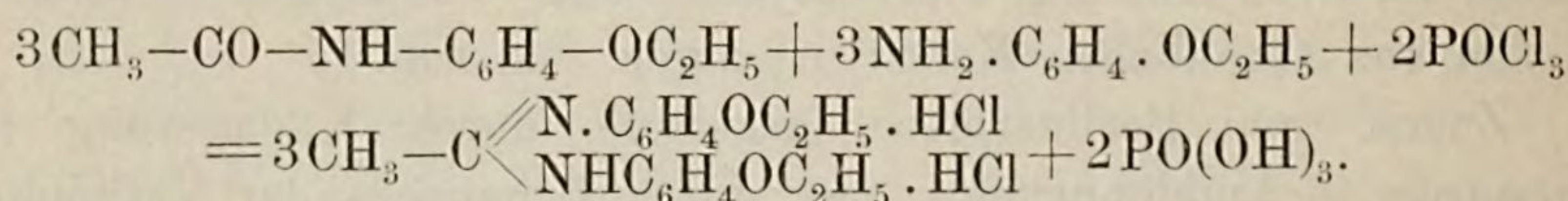
Dieses Amidin bildet weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 121° leicht in Benzol, Aether und Alkohol löslich, kaum löslich in Ligroin, unlöslich in Wasser.

Das schön krystallisierende salzsaure Salz ist in heissem Wasser leicht, in kaltem ziemlich schwer, in Salzsäure fast gar nicht löslich.

Aehnliche Löslichkeit besitzen das Sulfat und Nitrat, welche ebenfalls gut krystallisieren.

Auch das milchsaure Salz ist sehr krystallisationsfähig.

Die Bildung dieses Körpers aus einem Gemenge von p-Phenetidin und Phenacetin vermittelt der Chlorverbindungen des Phosphors erfolgt unter wahrscheinlicher Bildung des Zwischenproduktes $\text{C}_6\text{H}_4\text{<}\begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{N}=\text{CClCH}_3 \end{smallmatrix}$ aus dem Phenacetin. Die Gleichung, nach welcher sich die Umsetzung endgültig vollzieht, lautet folgendermassen:



Man kann das Präparat ferner erhalten, wenn man Acetonitril auf p-Phenetidin bei hohen Temperaturen einwirken lässt, auch durch Ueberleiten von Chlorwasserstoff über erhitztes Phenacetin, oder bei längerem Erhitzen eines Gemenges von Phenacetin und salzsaurem p-Phenetidin, aus Phenacetin und Phosphorpentasulfid, beim Erhitzen von Thiophenacetin für sich und endlich bei der Einwirkung von Phosgen in der Wärme auf Phenetolglycin-p-Phenetidid, welches aus p-Phenetidin und Chloracetylchlorid entsteht und gelbliche Blättchen vom Schmelzpunkt 138° darstellt.

Die weiter auf diesem Wege erhaltenen Amidinbasen sind im allgemeinen in Wasser und Petroläther schwer löslich, dagegen leicht in Alkohol und Aether.

Ihre Chlorhydrate und Sulfate sind in Wasser leicht löslich. Folgende Körper sind von Täuber dargestellt¹⁾:

1. Aethenyl-p-Methoxydiphenylamidin. Dickflüssiges Oel, welches unter 80 mm Druck bei 295—300° siedet.

2. Aethenyl-p-Aethoxydiphenylamidin. Krystalle vom Schmelzpunkt 85°.

3. Aethenyl-p-Oxy-p-Aethoxydiphenylamidin ist ein halbfester Körper.

4. Aethenyl-o-Methoxy-o-Methoxydiphenylamidin. Nadeln vom Schmelzpunkt 99°.

5. Aethenyl-o-Methoxy-p-Methoxydiphenylamidin. Prismen und Nadeln vom Schmelzpunkt 108°.

6. Aethenyl-p-Dimethoxydiphenylamidin. Bei 105° schmelzende Krystalle.

4 Gewichtsteile p-Anisidin und 1 Teil Eisessig werden vermischt, das abgekühlte Gemenge wird zerkleinert und unter guter Kühlung mit 2 Teilen Phosphortrichlorid allmählich versetzt. Man mischt möglichst durch, während man durch Entfernung des Kühlwassers eine langsame Erwärmung gestattet; nach Aufhören der freiwilligen Erwärmung erhitzt man einige Stunden auf ca. 160° im Oelbade.

7. Aethenyl-o-Aethoxy-p-Methoxydiphenylamidin. Warzen vom Schmelzpunkt 85°.

Darstellung: Ein inniges Gemenge von 16 Teilen salsurem p-Anisidin und 17,5 Teilen salzsaurem o-Phenetidin wird mit 6,6 Teilen Acetonitril im geschlossenen Gefäß 12 Stunden lang auf 230—240° erhitzt. Das dunkle Reaktionsgemisch wird mit Wasser möglichst in Lösung gebracht und die filtrierte Lösung mit Alkali gefällt. Umkrystallisieren der Amidinbase bis zum konstanten Schmelzpunkt.

8. Aethenyl-o-Methoxy-o-Aethoxydiphenylamidin. Die Base ist halbfest, das Sulfat schwer löslich in schwefelsäurehaltigem Wasser.

9. Aethenyl-o-Diäthoxydiphenylamidin. Halbfest. Sulfat in schwefelsäurehaltigem Wasser schwer löslich.

10. Aethenyl-o-Methoxy-p-Aethoxydiphenylamidin. Prismen und Nadeln vom Schmelzpunkt 107°.

Ein Gemenge von 16,5 Teilen Acet-o-Anisidin und 18 Teilen Phenacetin wird in dünner Schicht ausgebreitet, auf ca. 150° erhitzt und mehrere Stunden lang ein langsamer Strom trockenen Salzsäure-

¹⁾ D.R.P. 80568.

gases darüber geleitet. Das Reaktionsgemisch wird in heissem Wasser gelöst, und die filtrierte Lösung mit Ammoniak versetzt. Die erhaltene Rohbase wird aus wässerigem Alkohol bis zum konstanten Schmelzpunkt umkrystallisiert.

11. Aethenyl-p-Methoxy-p-Aethoxydiphenylamidin. Schmelzpunkt 98°.

18 Teile fein zerriebenes Phenacetin werden mit 30 Teilen Benzol übergossen und unter Kühlung 10,5 Teile Phosphorpentachlorid (oder 14 Teile PCl_3 oder 15,3 Teile POCl_3) zugefügt. Zu dem Gemisch giebt man sogleich unter Abkühlung eine Lösung von 12,5 Teilen p-Anisidin in 20 Teilen Benzol und schüttelt gut durch. Nach mehrstündigem Erwärmen wird das Benzol abdestilliert und der harzige, gelbe Rückstand mit heissem Wasser aufgenommen. Die mit Ammoniak gefällte Aethenylbase wird mit verdünntem Alkohol gereinigt.

12. Aethenyl-o-Aethoxy-p-Aethoxydiphenylamidin. Warzen vom Schmelzpunkt 75°.

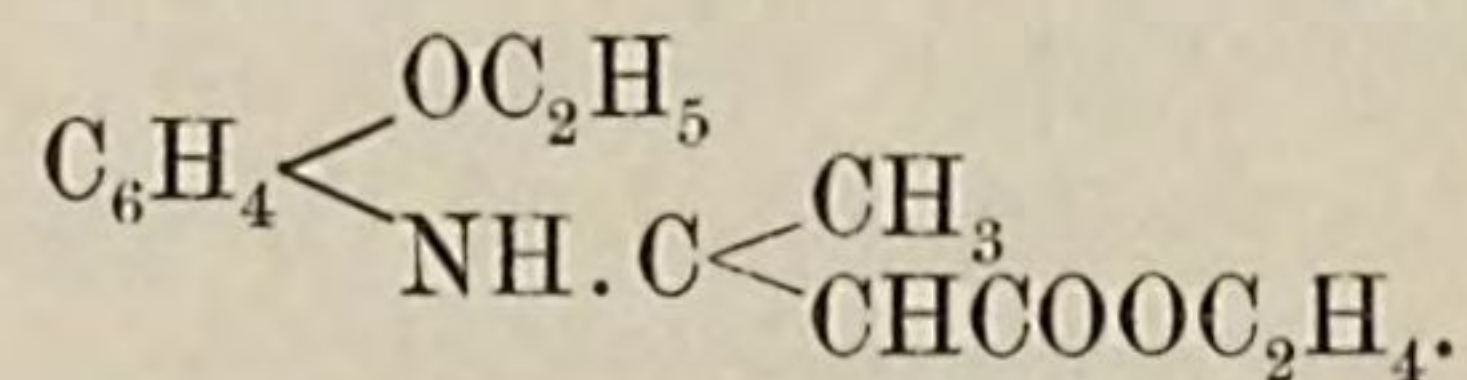
Ein inniges Gemenge von gleichen Teilen Phenacetin und salzsaurem o-Phenetidin werden 15 Stunden lang auf 180° erhitzt. Produkt mit der 20fachen Menge Wasser aufgekocht, filtriert und die Amidinbase aus dem Filtrat mit Alkali gefällt.

Um gleichzeitig ein herzkärkendes Moment in dem Antipyreticum zu besitzen, lässt Voswinkel¹⁾ 1 Mol. Halogencoffein auf 2 Mol. p-Phenetidin einwirken, indem er 1 kg Chlorcoffein mit 2 kg p-Phenetidin 3—4 Stunden auf 200—230° erhitzt, das Reaktionsprodukt mit verdünnter Essigsäure zerreibt und aus Alkohol umkrystallisiert.

Coffein-p-Phenetidin $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4(\text{OC}_2\text{H}_5)$ bildet farb- und geschmacklose, seidenglänzende, lange, flache Nadeln, welche bei 218° sintern und bei 221—222° schmelzen.

Coffein-p-Anisidin bildet, aus 7 Teilen Alkohol und 3 Teilen Wasser umkrystallisiert, farblose Täfelchen, welche bei 195° sintern und bei 203° schmelzen.

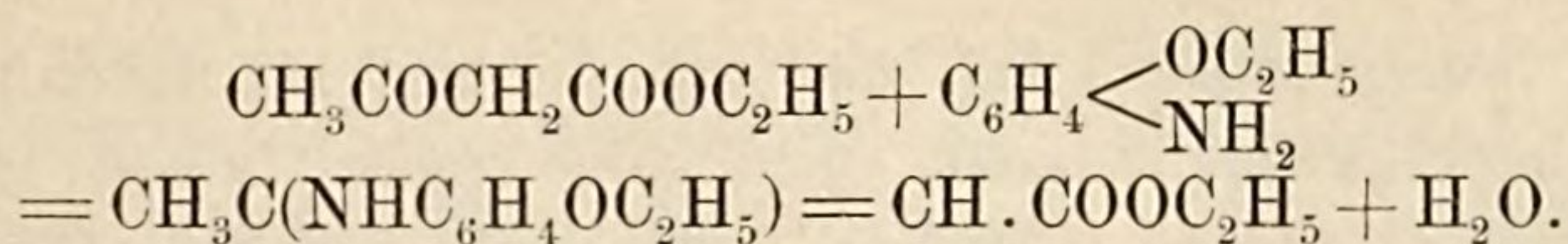
β -Phenetidylcrotonsäureäthylester²⁾)



Entsteht beim Zusammenmischen molekularer Mengen von Acetessigester und p-Phenetidin unter Selbsterwärmung nach der Gleichung

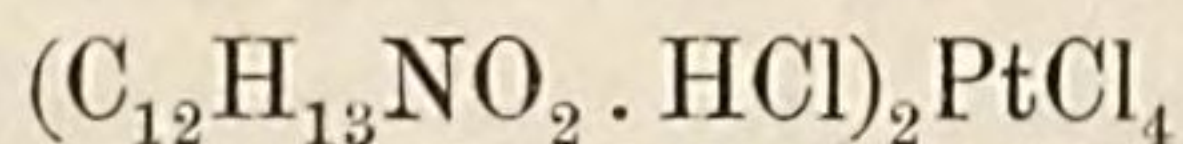
¹⁾ Patentanmeld. vom 11. 2. 1895. Zurückgenommen.

²⁾ J. D. Riedel, D.R.P. 76798†.



Die krystallinisch erstarrte Masse wird wiederholt mit Tierkohle aus Methylalkohol umkrystallisiert. Weisse, glänzende, blätterige, spiessige Krystalle vom Schmelzpunkte 52,5—53°, unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und Methylalkohol, sehr leicht löslich in Aether. Der Körper addiert 2 Atome Brom und wird durch verdünnte Säuren glatt in seine Komponenten gespalten. Auf 220—240° erhitzt, spaltet er Alkohol ab und es entsteht namentlich, wenn man rasch erhitzt in guter Ausbeute, das p-Aethoxy-o-Oxychinaldin. Beim langsamen Erhitzen entsteht als Nebenprodukt in reichlicher Menge Di-p-phenetylcarbamid $\text{CO}(\text{NHC}_6\text{H}_4.\text{OC}_2\text{H}_5)_2$. Zur Reinigung des Chinaldinkörpers wird er mit Aether gewaschen und aus heissem, absoluten Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert.

Das p-Aethoxy-γ-Oxychinaldin stellt weisse, seidenglänzende Blättchen dar, die sich schwer in kaltem Wasser und Aether lösen, etwas leichter in heissem Wasser, leicht in Alkohol. Sie besitzen einen bitteren, doch keineswegs unangenehmen Geschmack, und stark antipyretische Wirkung. Das salzsaure Salz wird aus Alkohol in feinen, verfilzten Nadelchen erhalten. Das Platindoppelsalz



bildet gelbe, spiessige Krystalle.

Das p-Methoxy-γ-Oxychinaldin und analoge Körper sind von Konrad und Limpach¹⁾ dargestellt worden.

Benzyl-p-Phenetidin $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH}.\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ ist nach dem Patent von J. D. Riedel²⁾ von absoluter Unschädlichkeit. Es wirkt „ganz auffallend temperaturerniedrigend“ und auch, wie es schiene, gut bei Kopfschmerzen.

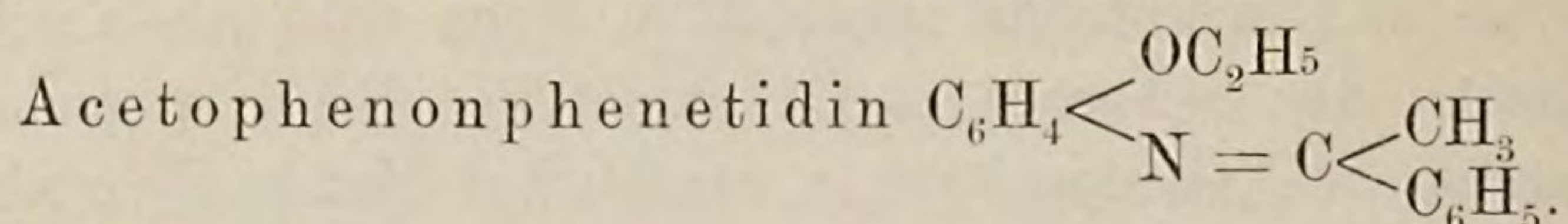
126,5 (1 Mol.) Benzylchlorid und 274 (2 Mol.) frisch destilliertes p-Phenetidin werden auf dem Wasserbade erwärmt. Die Masse erstarrt bald dunkelbraun, und wird nach dem Erkalten mit Aether extrahiert, wobei unter Hinterlassung des salzsauren Phenetidins eine braune, ölige Flüssigkeit erhalten wird, welche bei mehrtägigem Stehen erstarrt. Nachdem der Krystallbrei durch schnelles Digerieren mit stark abgekühltem, absoluten Alkohol von anhaftenden, braunen

¹⁾ D.R.P. 42276. Chem.-Ztg. 1888, p. 253.

²⁾ D.R.P. 81743†.

Schmierien befreit worden ist, löst man in heissem Alkohol, versetzt mit heissem Wasser bis noch eben alles gelöst bleibt, erhitzt mit Tierkohle und filtriert. Weisse, glänzende Krystallschuppen vom Schmelzpunkt 45—46°, fast unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Chloroform und zerfliesst mit Aether. Der Körper löst sich in heisser, konzentrierter Schwefelsäure und wird durch Wasser unverändert wieder gefällt.

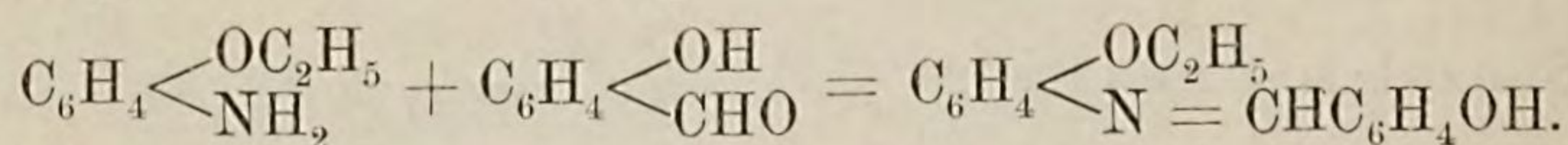
Durch Salpetersäure wird er unter Bräunung zersetzt. Natronlauge wirkt selbst in der Wärme nicht ein.



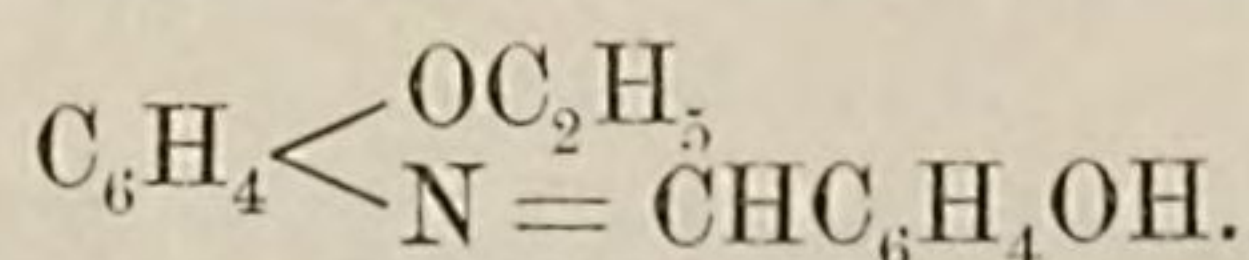
Acetophenon und p-Phenetidin werden im Verhältniss ihrer Molekulargewichte am Rückflusskühler mit oder ohne Kondensationsmittel erhitzt. Man erhält ein krystallinisch erstarrendes Reaktionsprodukt, welches durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt wird.

Zitronengelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 88°, die in heissem Alkohol, sowie in Aether und Essigsäure leicht, in Wasser dagegen nicht löslich sind. Der Körper addiert 2 Atome Brom. Er ist noch basisch und besitzt antithermische Eigenschaften. Sein zitronensaures Salz hat den Namen Malarin erhalten.

Auf die Kondensation von p-Phenetidin und p-Anisidin mit Salicylaldehyd hat J. Roos ein Patent²⁾ erhalten. Beide Körper reagieren, in molekularen Mengen zusammengebracht, unter Selbsterwärmung nach der Gleichung



Salicylaldehyd-p-Phenetidin, Malakin



Wird durch Umkrystallisieren aus Alkohol in hellgelben Krystallen vom Schmelzpunkt 94° erhalten. Dieselben sind unlöslich in Wasser, schwer löslich in Ligroin, leicht löslich in Alkohol, Aether und Benzol.

Denselben Körper beschreibt die Gesellschaft für chemische Industrie in Basel³⁾ als einen in feinen, gelblichweissen, bei

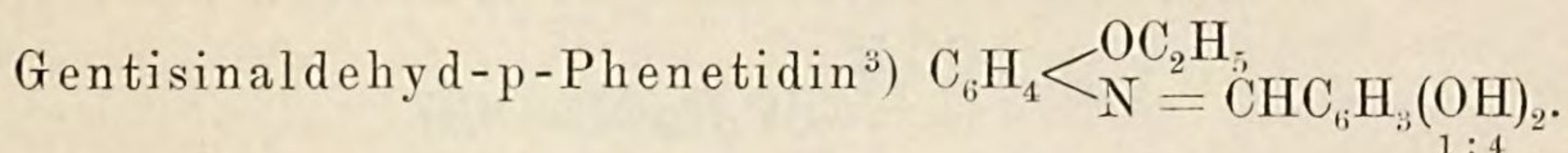
¹⁾ Valentiner u. Schwarz, D.R.P. 87897.

²⁾ D.R.P. 79814.

³⁾ D.R.P. 79857.

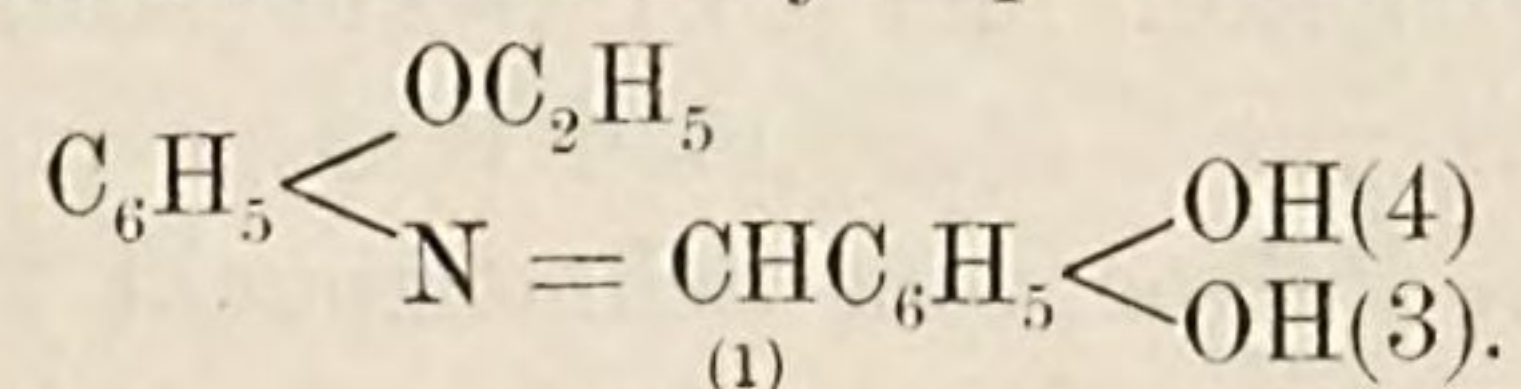
90—91,5° schmelzenden Nadelchen krystallisierenden. Dieselbe gewinnt ihn durch partielle Alkylierung des o-Oxybenzyliden-p-Amidophenols vom Schmelzpunkt 135°. Obwohl in diesem Körper zwei alkylierbare Hydroxylgruppen vorhanden sind, so wird doch unter geeigneten Bedingungen, z. B. bei der Einwirkung von 1 Molekül eines Halogenalkyls auf das Monoalkalisalz, nur die dem p-Amidophenol angehörende Hydroxylgruppe alkyliert. Man löst hierbei 17 Teile o-Oxybenzyliden-p-Amidophenol in 50 Teilen Alkohol und fügt eine Lösung von 4,5 Teilen Kalihydrat nebst 9 Teilen Bromäthyl hinzu, erwärmt 1 Stunde am Rückflusskühler, bis alles Bromäthyl verschwunden ist. Der gebildete Aether beginnt bereits, sich in der Hitze neben Bromkalium auszuscheiden.

Diese Aether, welche isomer den aus Aethern des Salicylaldehyds und p-Amidophenols¹⁾ erhaltenen sind, zeichnen sich durch antipyretische und antineuralgische Wirkungen aus. Die Wirkung des Malakins wäre eine allmähliche und frei von Nebenerscheinungen²⁾.



14 kg p-Dioxybenzaldehyd mit 14 kg p-Phenetidin und 10 kg Sprit in einem Destilliergefäß gemischt, dann der letztere langsam abdestilliert und die Masse einige Zeit auf 120—140° erhitzt. Die erhaltene dunkelrote Masse wird aus Benzol umkrystallisiert und dann in kleinen, dicken Nadelchen vom Schmelzpunkt 117° erhalten, die beim Trocknen an der Luft sich lachsfarbig färben. In Sprit leicht löslich, in Wasser etwas löslich, werden sie durch Natronlauge mit zitronengelber Farbe gelöst. Der Körper wird durch verdünnte Mineralsäuren langsam gespalten.

Protocatechualdehyd-p-Phenetidin⁴⁾



Durch Erhitzen von gleichen Teilen der Componenten auf 120° erhalten, in verdünnte Salzsäure gegossen, filtriert und mit Wasser gewaschen. Aus Wasser umkrystallisiert, stellt das Präparat ein gelbes

¹⁾ Ber. 25, p. 2754.

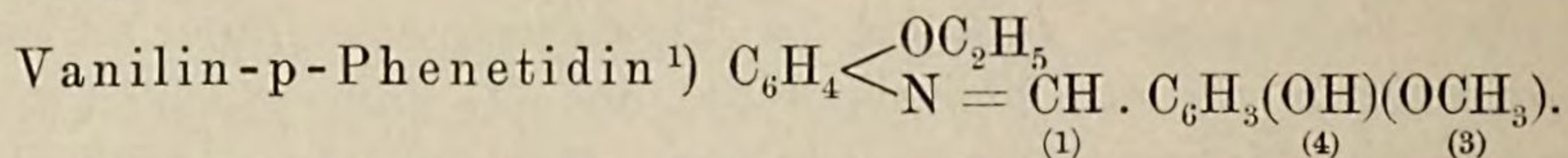
²⁾ Jaquet, Corresp.-Bl. f. Schweiz. Aerzte. 18.

³⁾ H. Baum, Patentanmeld. vom 31. 3. 1894. Zurückgenommen.

⁴⁾ C. Goldschmidt, D.R.P. 92756.

Pulver dar, das sich, bei 220° schmelzend, zersetzt. In Wasser und Weingeist sehr leicht löslich, krystallisiert es mit 2 Molekülen Wasser.

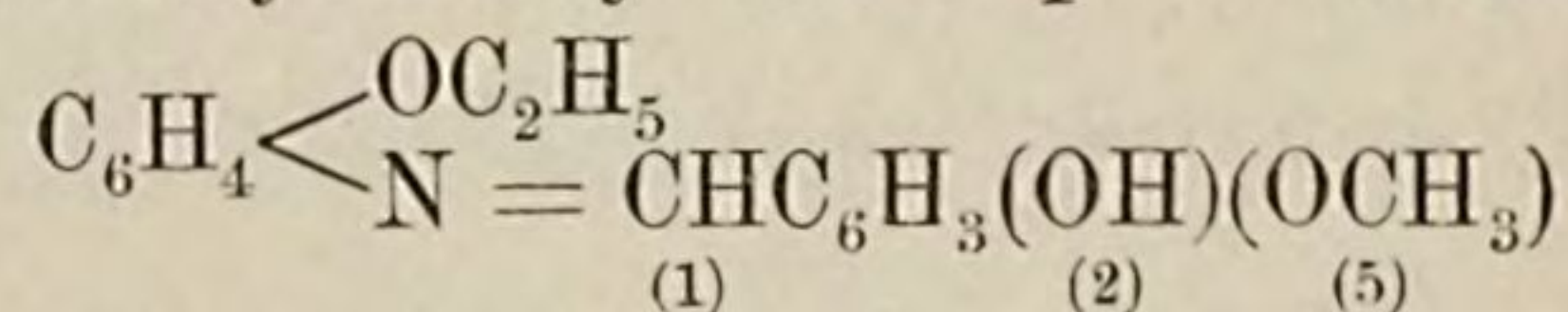
Es besitzt antipyretische, antineuralgische und hypnotische Eigenschaften.



15,2 Teile Vanilin und 13,7 Teile p-Phenetidin auf 140° erhitzt und die Reaktionsflüssigkeit in verdünnte Salzsäure gegossen, liefert ein gelbes Pulver. Es wird öfter aus heissem Wasser umkrystallisiert und schmilzt dann bei 97°. Die Krystalle enthalten 3 Moleküle Wasser, sie sind in kaltem Wasser ziemlich leicht, in heissem sehr leicht löslich.

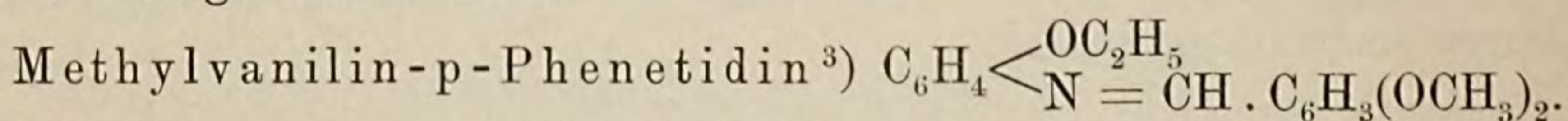
Bei geringer Giftigkeit besitzt es in beträchtlichem Grade antineuralgische, sowie schlaferregende Wirkungen. Hierdurch, sowie durch seine Wasserlöslichkeit, füllt das Produkt nach Ansicht des Erfinders eine wesentliche Lücke im Arzneischatz aus.

m-Methoxysalicyliden-p-Phenetidin²⁾



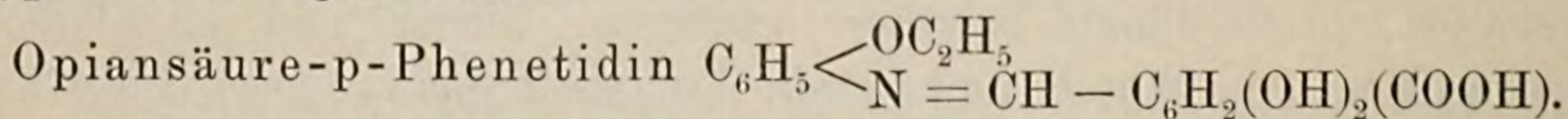
ist gleichzeitig ein p-Phenetidinderivat und eine Hydrochinonverbindung, die durch Mineralsäuren in ihre Komponenten spaltbar ist.

13,7 kg p-Phenetidin werden mit 30 kg Sprit und 14,2 kg m-Methoxysalicylaldehyd zusammengebracht und die Mischung längere Zeit erwärmt. Beim Erkalten krystallisiert das Produkt in dicken, orangegelben Prismen vom Schmelzpunkt 94° aus, die in Wasser unlöslich, leicht dagegen in heissem Alkohol, und mit gelber Farbe in Natronlauge löslich sind.



16,6 kg Methylvanilin und 13,7 p-Phenetidin werden auf 110° erhitzt. Krystallisiert mit 2 Molekülen Wasser und bildet ein gelbes, in Aether unlösliches Pulver vom Schmelzpunkt 210°.

Ausser antipyretischen Eigenschaften besitzt es im hohen Masse hypnotische Eigenschaften.



Weisses, in Wasser unlösliches und in allen organischen Sol-

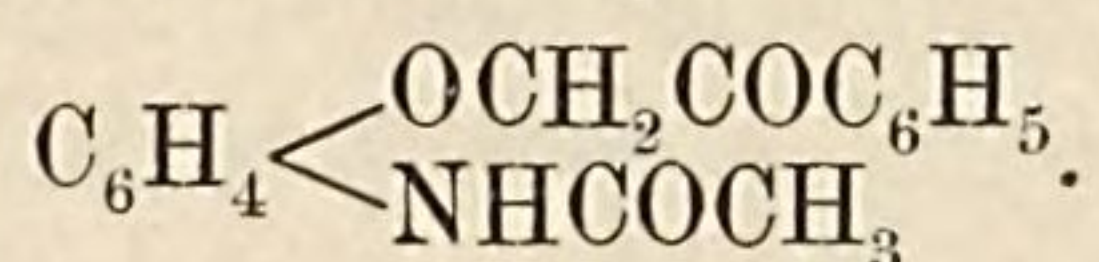
¹⁾ C. Goldschmidt, D.R.P. 91171.

²⁾ H. Baum, Patentanmeld. vom 19. 3. 1894. Versagt.

³⁾ C. Goldschmidt, D.R.P. 92757.

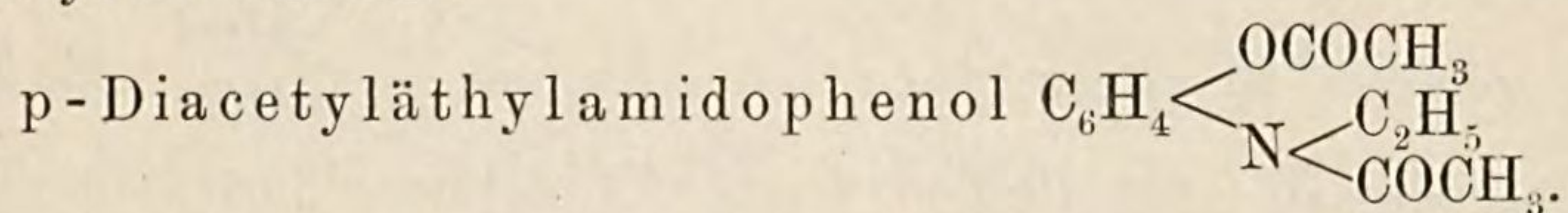
vention lösliches, krystallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 175°. (Aus Benzol.) Erhalten wird das Produkt durch Erhitzen von 21 kg Opiansäure mit 13,7 kg p-Phenetidin auf 120°¹⁾.

Acetophenonacetyl-p-amidophenoläther, Hypnoacetin



Wird aus p-Acetamidophenol, Phenol und Eisessig vermittelt Chlorzink erhalten. Perlmutterglänzende Blättchen, welche unter Zersetzung bei 160° schmelzen und sich in Alkohol und Essigäther lösen. Hypnoticum und Antipyreticum. Dosis 0,2—0,25 g.

Durch Patent 93 307 haben sich die Höchster Farbwerke die Herstellung des Diacetyl-p-Aethylamido- und -Methylamidophenols schützen lassen. Danach besitzen diese Körper eine antalgische und namentlich narkotische Wirksamkeit, wie solche bisher noch bei keinem Amidophenolderivat, weder beim Phenacetin und seinen Analogen noch bei den Kohlensäureestern der Patente 79 098 und 85 803, vergl. Seite 89—92, die sich vom Amidophenol ableiten, beobachtet wurde. Sie unterscheiden sich von den Diacidylderivaten der Alphylamidophenole²⁾, welche keine therapeutisch verwendbaren Eigenschaften besitzen, und werden durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid auf die Acetylalkylamidophenole³⁾ oder auch direkt auf die Alkylamidophenole erhalten. 1 Teil p-Aethylacetylamidophenol wird mit 3 Teilen Essigsäureanhydrid einige Zeit gekocht, überschüssiges Anhydrid abdestilliert und der Rückstand in ätherischer Lösung mit verdünnter Natronlauge geschüttelt. Die mit Chlorcalium getrocknete Lösung hinterlässt nach Abdestillieren des Aethers die neue Verbindung, welche aus Petroläther umkrystallisiert wird. Zur Darstellung kann man auch 9 Teile Acetyläthylamidophenol in 2 Teilen Aetznatron und 50 Teilen Wasser lösen, dann lässt man unter starkem Schütteln und guter Kühlung allmählich 10 Teile Essigsäureanhydrid zulaufen.



Bildet in Aether und Alkohol leicht, in heissem Ligroin schwerer lösliche Blättchen vom Schmelzpunkt 57—58°. In eiskaltem Wasser

¹⁾ C. Goldschmidt, D.R.P. 92 757.

²⁾ Ber. 17, p. 2436. Journ. f. pr. Ch. [2] 33 p. 227 u. 34 p. 61.

³⁾ D.R.P. 79 098 u. 93 307.

löst sich der Körper reichlich, beim Erwärmen dieser Lösung scheidet er sich als Oel ab.

Das p-Diacetylmethylamidophenol schmilzt bei 97—98°. Es ist in Alkohol und kochendem Wasser leicht löslich und wird beim Erkalten der letzteren Lösung in Prismen erhalten.

Von allen Schlafmitteln, so dem Morphinum, Chloralhydrat, Paraldehyd, Acetophenon, Sulfonal und Urethan, zeichnet sich das letzte einmal durch das Fehlen unangenehmer Nebenwirkungen, namentlich der Herzaffectationen, aus, dann aber auch dadurch, dass der durch Urethan hervorgerufene Schlaf dem natürlichen Schlaf höchst ähnlich ist. Das Urethan ist ein Abkömmling der Kohlensäure, von der Zusammensetzung $\text{CO} < \begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$. Ersetzt man das eine Wasserstoffatom der Amidogruppe durch Phenyl, so entsteht ein Produkt, das gleichzeitig Urethan und acidyliertes Anilin ist, ein Phenylurethan oder Aethylkohlen-säureanilid. Dieser Körper ist oben unter dem Namen Euphorine beschrieben. Aus der Litteratur geht nicht hervor, dass die hypnotischen Eigenschaften ihm erhalten geblieben sind. Jedenfalls aber überwiegt die Anilidwirkung stark. Durch Festsetzung des Amidophenols als antipyretisch wirksames Prinzip, war in seiner Hydroxylgruppe ein zweiter Angriffspunkt für die ihm Urethan zur hypnotischen Wirkung gelangenden Kohlensäure gegeben. So fand dann Treupel¹⁾, dass die antipyretischen, antineuralgischen und schlafbringenden Eigenschaften des p-Kohlensäureacetanilidäthylesters $\text{CO} < \begin{smallmatrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O}) \end{smallmatrix}$ bemerkenswert sind.

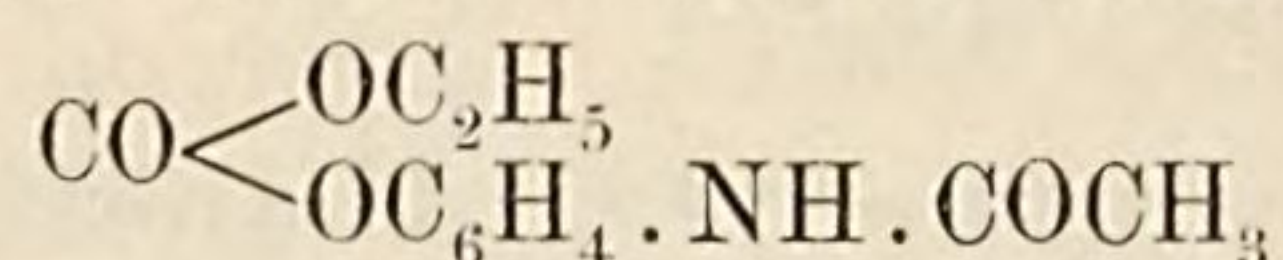
Im weiteren Ausbau dieses Gedankenganges gelangte die chemische Fabrik von E. Merck zu einer Anzahl von Körpern, von denen sie in der Patentschrift¹⁾ sagt, dass durch deren Herstellung der Arzneischatz an mit günstigem Erfolg wirkenden Körpern eine vorteilhafte Bereicherung erführe.

Die Kohlensäure, wie sie in ihren Salzen und Estern zur Vorstellung gelangt, ist zweiwertig von der Formel $\text{CO} < \begin{smallmatrix} \text{OR}^1 \\ \text{OR}^2 \end{smallmatrix}$. Es können sich infolgedessen zwei Reihen von p-Amidophenolderivaten ableiten, in dem R¹ ein acidyliertes Amidophenol darstellt, während R² entweder ebenfalls ein solches oder aber auch ein einfaches Alkyl sein kann. Beide Reihen können vermitteltst Chlorkohlenoxyd, COCl_2 , bei Gegenwart von Alkali dargestellt werden. Verwendet man wässrige Lösungen,

¹⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1895, p. 223.

so entstehen die p-Kohlensäurediacidylanilidester, Körper der ersten Reihe. Wendet man aber an Stelle des Wassers Alkohol und an Stelle des Alkalihydrates ein Alkoholat an, so erhält man gemischte Kohlensäureester, indem sich durch die Einwirkung des COCl_2 auf den betreffenden Alkohol intermediär dessen Chlorkohlensäureester bildet und dieser in Gegenwart des Alkoholats auf p-Acidylamidophenol einwirkt¹⁾.

Der p-Kohlensäureacetanilidäthylester

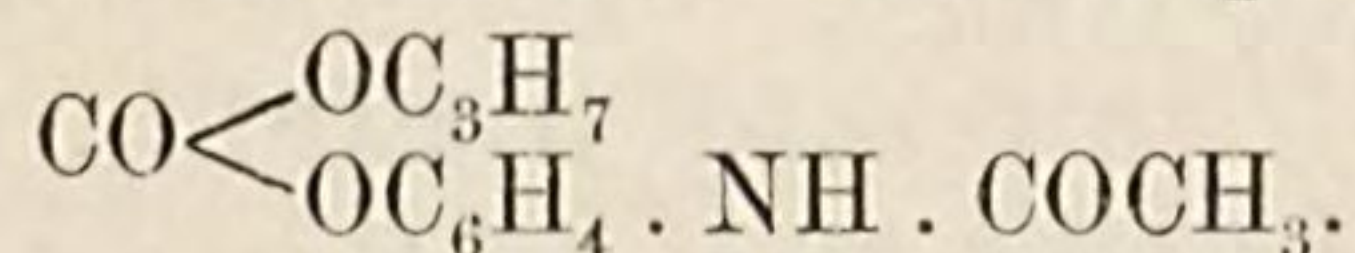


bildet weisse, glänzende Nadeln, welche in Wasser sehr schwer löslich sind und bei 121° schmelzen. Bei längerem Kochen mit Alkali oder Säuren tritt Spaltung ein. — Zur Darstellung werden 5 kg Chlorkohlensäureäthylester abwechselnd mit Natriumalkoholat (1,2 kg Natrium enthaltend) in eine Lösung von 5 kg p-Acetylamidophenol in 10 kg Alkohol eingetragen. Nach dem Abdestillieren des Alkohols scheidet sich der p-Kohlensäureacetanilidäthylester ab und wird aus Alkohol umkrystallisiert¹⁾.

0,5 g innerlich gegeben, setzen die Temperatur der Phthisiker innerhalb der ersten 2—3 Stunden nach Eingabe $2-3^\circ$ unter ausserordentlich starkem Schweissausbruch herab. Der Temperaturanstieg war bei diesen Untersuchungen von Treupel²⁾ von Frösteln nicht begleitet. Auch Erbrechen und sonstige Nebenwirkungen fehlten, wohl aber wurde Euphorie beobachtet. Als Antineuralgicum wurde es in Dosen von 0,5—1 g angewendet bei Patienten, die nach Operationen in der Nase oder bei Affektionen ihrer Nebenhöhlen, infolge von Kopfschmerzen oder Neuralgien im Gebiete der Supra- oder Infraorbitalis tagsüber viel zu leiden und des Nachts nicht schlafen konnten. In allen Fällen wirkte das Präparat prompt und sicher ohne Nebenwirkungen. Die Wirkung beginnt $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach der Eingabe und hält mehrere Stunden an.

In ähnlicher Weise werden die folgenden Verbindungen erhalten.

p-Kohlensäureacetanilidpropylester



Weisse, glänzende Blätter, Schmelzpunkt bei etwa $105-108^\circ$.

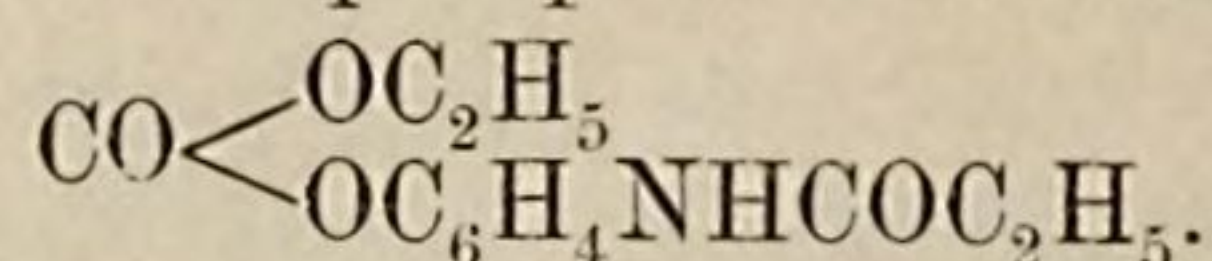
p-Kohlensäureacetanilidbutylester $\text{CO} \begin{array}{l} \text{OC}_4\text{H}_9 \\ \text{OC}_6\text{H}_4 \end{array} \text{NHCOCH}_3.$

Weisse, glänzende Blätter, Schmelzpunkt bei etwa $115-116^\circ$.

¹⁾ E. Merck, D.R.P. 85803.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1895. p. 223.

p-Kohlensäurepropionanilidäthylester

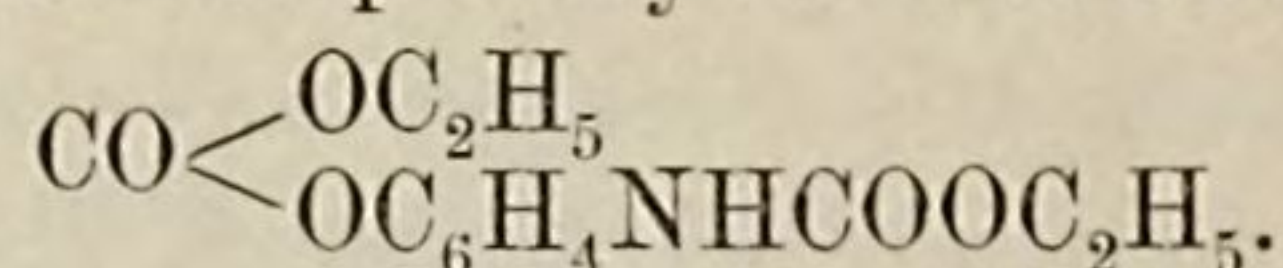


Weisse Nadeln oder Blätter. Schmelzpunkt bei etwa 101—103°.

p-Kohlensäurebenzanilidäthylester $\text{CO} < \begin{matrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{OC}_6\text{H}_4\text{NHCOC}_6\text{H}_5 \end{matrix}$

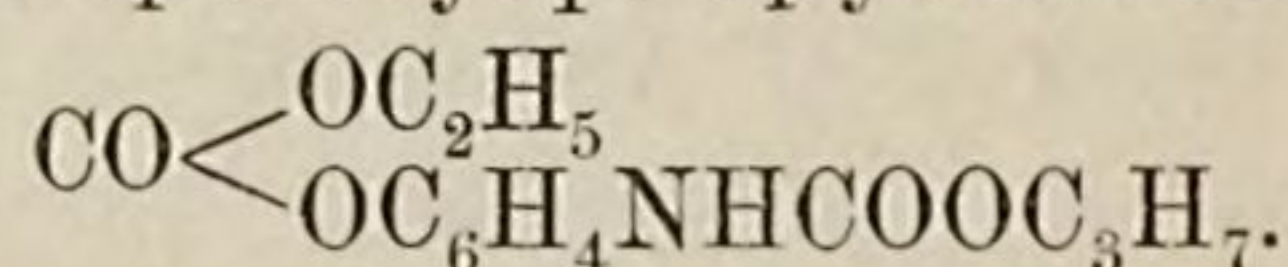
Weisse Nadeln, in Wasser unlöslich, in Alkohol schwer löslich. Schmelzpunkt bei etwa 183—184°.

p-Kohlensäurephenylurethanäthylester



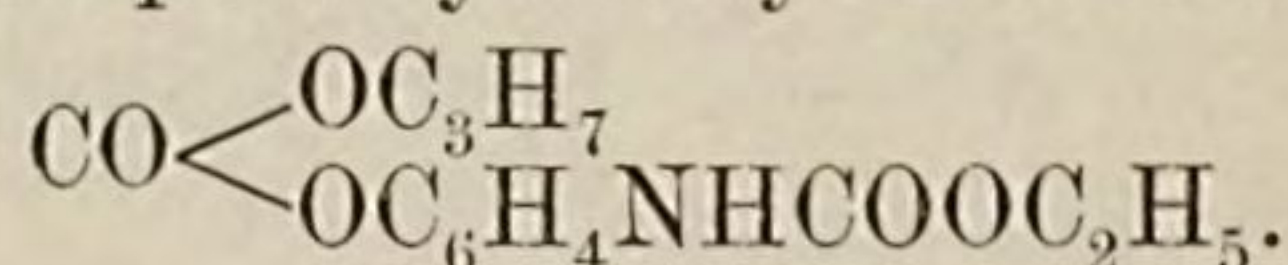
Feine, glänzende Nadeln, in Wasser sehr schwer, in Alkohol leichter löslich. Schmelzpunkt bei etwa 104—105°.

p-Kohlensäurephenylpropylurethanäthylester



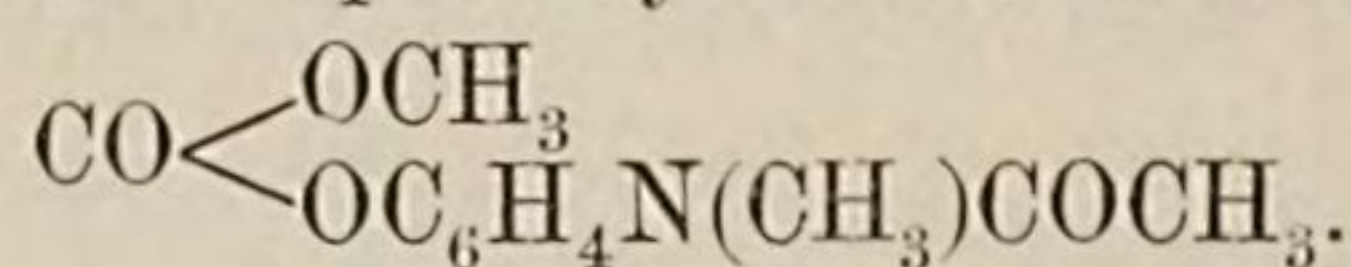
Weisse Blätter. Schmelzpunkt bei etwa 94—96°.

p-Kohlensäurephenyläthylurethanpropylester



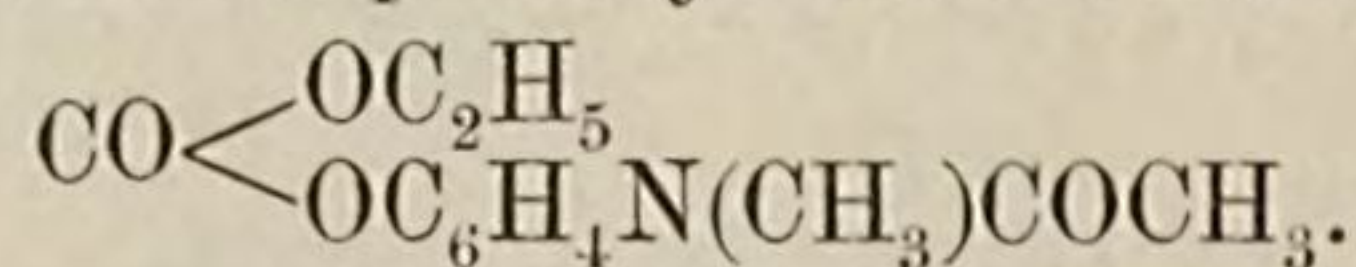
Weisse Blätter. Schmelzpunkt 54—56°.

Körper dieser Art, welche auch noch den Imidwasserstoff durch Alkyl ersetzt enthalten, sind den Höchster Farbwerken patentiert worden.

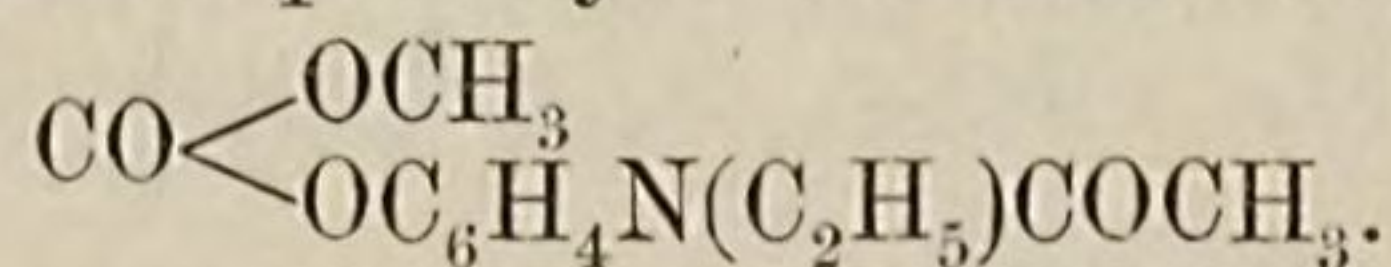
p-Acetylmethylamidophenylkohlensäuremethylester¹⁾

Es wird aus dem p-Acetylmethylamidophenol vom Schmelzpunkt 240—241° erhalten und schmilzt bei 145—146°.

Aus demselben Ausgangsmaterial gewonnen wird der bei 103—104° schmelzende

p-Acetylmethylamidophenylkohlensäureäthylester¹⁾

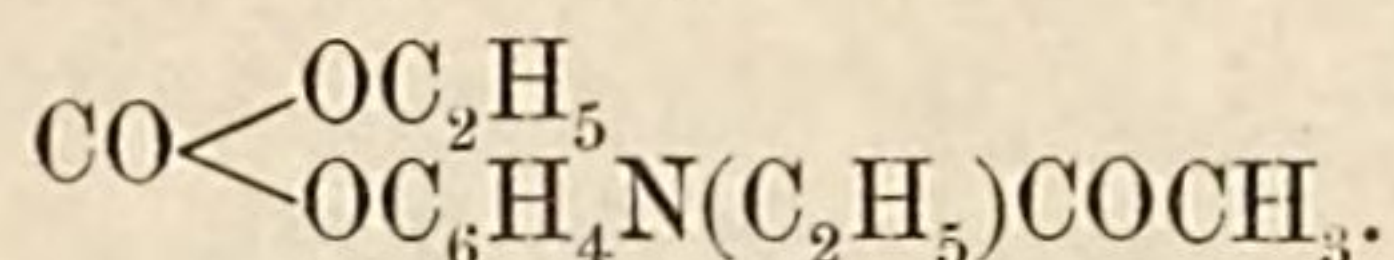
Beide Körper sind in Alkohol und Aether leicht löslich, schwer in Benzol, wenig löslich in Ligroin und Wasser.

p-Acetyläthylamidophenylkohlensäuremethylester¹⁾

¹⁾ D.R.P. 89595.

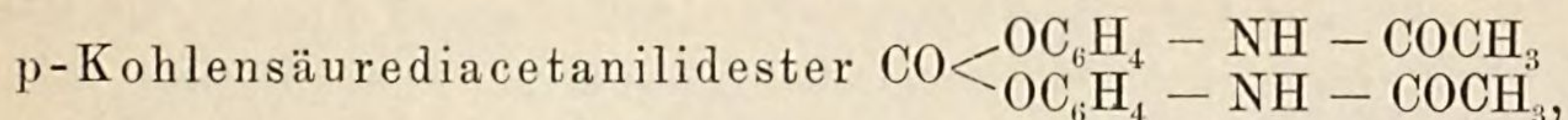
Bei 83—84° schmelzende Krystalle, unlöslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol, Aether, Essigäther und Benzol, schwer löslich in Ligroin.

p-Acetyläthylamidophenylkohlensäureäthylester¹⁾



Man gewinnt ihn durch Schütteln einer Lösung von 1 Molekül Acetyläthyl-p-Amidophenol in der berechneten Menge Natronlauge mit einem geringen Ueberschuss Chlorkohlensäureäther. Ist die Reaktion beendet, wird aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, wobei man den Körper in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 95—96° erhält.

Auch aus der zweiten Gruppe, bei welcher sich die Kohlensäure mit 2 Molekülen acidylierten p-Amidophenols an dessen Hydroxylgruppe kondensiert, sind Körper dargestellt worden²⁾, so der

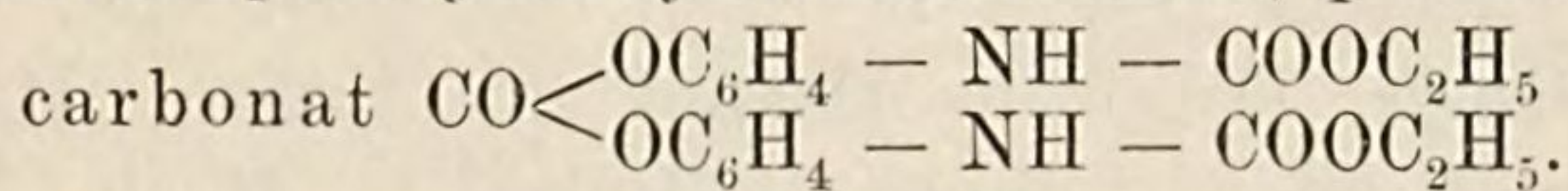


welcher weisse Blättchen vom Schmelzpunkt von etwa 200° bildet. — Er wird dargestellt, indem man 5 kg p-Acetylamidophenol unter Zusatz von 1,4 kg Natronhydrat in 100 kg Wasser löst. In diese Lösung leitet man Phosgengas bis zur sauren Reaktion ein. Das Produkt wird abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert.

p-Kohlensäuredipropionanilidester. Weisse, glänzende Blätter, in Alkohol leicht, in Wasser sehr schwer löslich. Schmelzpunkt 180°.

p-Kohlensäuredibenzanilidester, p-Benzoylanilid-carbonat $\text{CO} \begin{array}{l} \text{OC}_6\text{H}_4\text{NH} \cdot \text{COC}_6\text{H}_5 \\ \text{OC}_6\text{H}_4\text{NH} \cdot \text{COC}_6\text{H}_5. \end{array}$ Weisses, krystallinisches Pulver, das über 220° unter Zersetzung schmilzt, in Wasser und Alkohol fast unlöslich, in Aether schwer löslich ist.

p-Kohlensäurediphenyläthylurethanester, p-Phenylurethan-

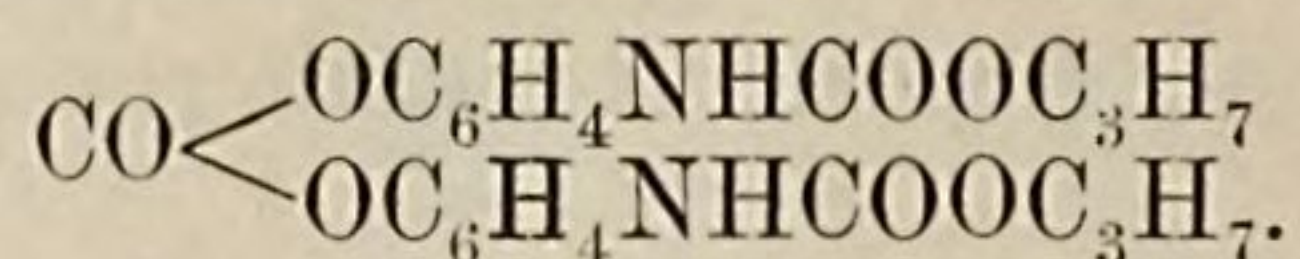


Aus p-Oxyphenylurethan und COCl_2 erhalten, bildet leichte, weisse Blättchen, welche bei etwa 184° schmelzen, in Alkohol leicht, in Wasser sehr schwer löslich sind.

¹⁾ Höchster Farbw., D.R.P. 79098.

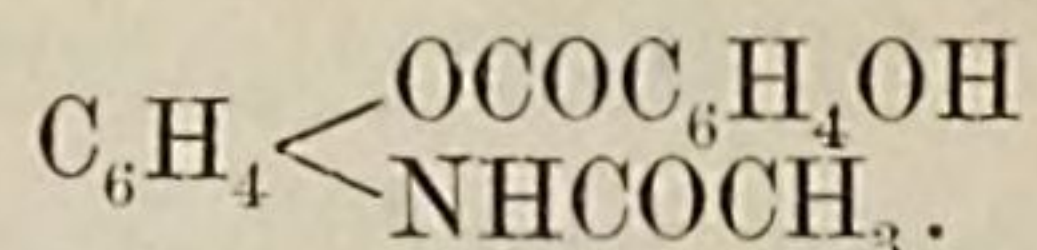
²⁾ D.R.P. 85803.

p-Kohlensäurediphenylpropylurethanester



Leichte, weisse Blättchen, welche gegen 155° schmelzen.

Salophen, Salicylsäureacetyl-p-Amidophenolester



Das Salophen wird von den Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer & Co. dargestellt. 400 g Salicylsäurenitrophenylester werden in eine Mischung von 1½ kg rauchender Salzsäure, 1 kg Alkohol und ½ kg Zinn eingetragen. Sobald die Nitroverbindung vollständig in Lösung gegangen ist, wird der Alkohol verdampft und durch Zusatz von Salzsäure das Chlorzinndoppelsalz zum Krystallisieren gebracht. Die farblosen Nadeln desselben werden mit Schwefelwasserstoff zersetzt und aus dem das salzsaure Salz enthaltenden Filtrate die Base des Salicylsäure-p-Amidophenolesters gewonnen. Diese ist fast unlöslich in Wasser, leichter löslich in Alkohol, sowie in Benzol und krystallisiert hieraus in farblosen, glänzenden, flachen Tafeln vom Schmelzpunkt 151—152°. Ihr salzsaures Salz bildet flache, glänzende Nadeln, die in heissem Wasser leicht löslich sind. — Zur Acetylierung wird die Base in Eisessig angerührt und die theoretische Menge Essigsäureanhydrid und Acetylchlorid zugefügt. Unter starker Erwärmung erfolgt erst Lösung, dann Erstarrung der ganzen Masse.

Nach dem Zusatzpatent 69 289 kann man auch das von Morse Ber. 11 p. 232 beschriebene Acetyl-p-Amidophenol bei Gegenwart von Phosphorchloriden auf Salicylsäure unter Benützung der Patente 38 973 und 43 713 einwirken lassen, indem man 1,51 kg des Phenols, 1,38 kg Salicylsäure und 0,77 kg Phosphoroxychlorid unter Rühren auf 120 bis 130° bis zum Aufhören der Salzsäureentwicklung erhitzt. Nach Behandlung mit warmem Wasser wird aus Alkohol umkrystallisiert.

Das Salophen stellt sehr kleine, weisse, krystallinische Blättchen dar, welche in kaltem Wasser fast ganz unlöslich sind, etwas löslich in heissem Wasser, löslich in Alkohol und Aether. Die noch vorhandene Hydroxylgruppe bedingt Löslichkeit in Alkali. Der Schmelzpunkt liegt bei 187—188°. Salophen ist geruch- und geschmacklos und besitzt 50,9 % Salicylsäure. Die alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid violett gefärbt. Bromwasser fällt einen weissen, dicken,

¹) D.R.P. 62533.

voluminösen Niederschlag. Es verbrennt mit stark russender Flamme. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich farblos auf.

Durch kaustisches Alkali wird Spaltung des Salophens in Salicylsäure und Acetyl-p-Amidophenol bereits in der Kälte eingeleitet, in der Wärme erfolgt sie sehr schnell.

Genauere Untersuchungen über die Spaltung des Salophens hat Siebel¹⁾ angestellt. Derselbe verrieb jedesmal 0,5 g Salophen mit 5 g Organsubstanz und 50 ccm Wasser bei 40°. Bei dem Versuch mit Natriumkarbonat nahm er davon 0,1 g. Nach einer Stunde waren abgespalten durch

Natriumcarbonat	8	%	Salicylsäure
Pankreas vom Kalb	19,1	"	"
Hundeleber	12,1	"	"
Darmschleimhaut des Kaninchens	17,4	"	"
Kaninchenleber	16,9	"	"
Kaninchenniere	15,2	"	"

Bei Pankreas und Darmschleimhaut erreicht die Spaltung mehr als den doppelten Wert des unter gleichen Bedingungen durch Alkali erhaltenen; während beim Muskelfleisch die Spaltung nur noch eben qualitativ nachweisbar war, tritt durch die Milz, die Lymphdrüsen, den sauren Magensaft, auch durch denjenigen lebender Tiere, gar keine Spaltung ein.

Die Spaltung im menschlichen Organismus stellte Siebel an sich selbst fest. Bei einer Dosis von 2 g beträgt sie 88,84 %, einer solchen von 5 g 67,57 %. Die vollständige Ausscheidung erfolgte im ersteren Falle nach 50 Stunden. Das nicht zur Spaltung gelangende Salophen wurde unverändert in den Fäces wieder ausgeschieden. Dem widerspricht scheinbar die zuerst von Drasche²⁾ gemachte Beobachtung, nach der es bei Anwendung von Salophen häufig zu reichlicher Schweisssekretion kommt, der nach Verdunstung auf der Haut einen in einer Unzahl kleiner Krystalle bestehenden Brillantstaub hinterlässt. Dieser ist, wie später erwiesen, reines Salophen. Im Harn findet sich die Salicylsäure als Salicylursäure und das Acetyl-p-Amidophenol mit Schwefelsäure gepaart.

Aus der oben angeführten Tabelle geht hervor, dass die Organe des Hundes die Spaltung des Salophens im viel geringeren Masse vorzunehmen im stande sind als das Kaninchen und auch als der Mensch.

¹⁾ Ther. Monatsh. 1892, p. 31.

²⁾ Wien. med. Wochenschr. 1892, Nr. 29.

Das haben auch vergleichende Versuche an lebenden Individuen erwiesen. Bei subkutaner Einverleibung wird Salophen ebenfalls gespalten und resorbiert, aber in geringerem Masse als bei Einführung per os.

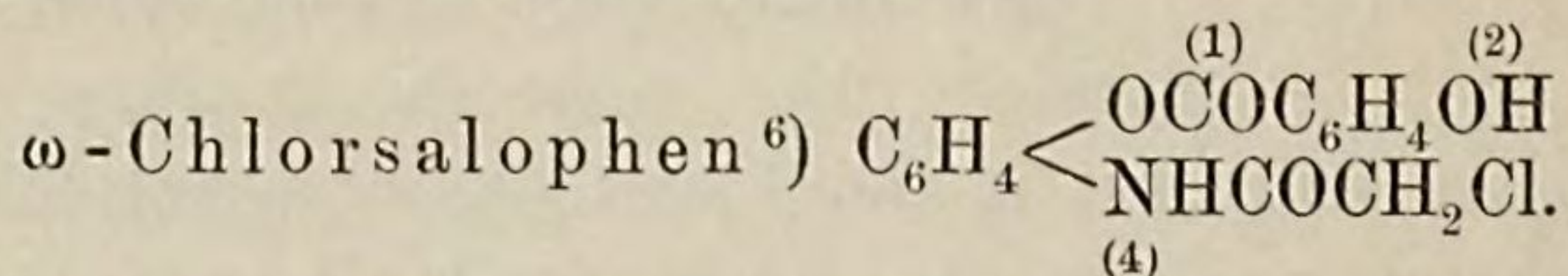
Beim Kaninchen zeigen 5,3 g pro Kilogramm Tier noch keine Beeinflussung, dagegen erlag ein Kaninchen an Dispnoë und Krämpfen, welches 8,4 g erhalten hatte, nach 6 Stunden, und eines nach 32 Stunden, welchem 7,4 g pro Kilogramm Tier beigebracht waren. Die Sektion ergab nichts von einer tiefgreifenden Nierenschädigung. Die Tiere waren an einer Salicylsäurevergiftung zu Grunde gegangen. Siebel kommt nach allem zu dem Schluss, dass das Salophen vor dem Salol den Vorzug ganz beträchtlich geringerer Giftigkeit besitzt.

Therapeutisch wurde Salophen zuerst von Guttman¹⁾ geprüft. Menschen vertragen 6—8 g pro die ohne üble Nachwirkungen.

Bei chronischem Gelenkrheumatismus in der Wirkung unsicher, ist das Salophen bei akuter Arthritis ein brauchbares Mittel, es beseitigt hierbei rasch und prompt Schmerzen, Fieber und Schwellung. Vor dem salicylsauren Natron hat es den Vorzug, dass ihm der widerliche Geschmack und die Nebenwirkungen desselben fehlen. Dosis pro die 4—6 g.

Lutze²⁾, Koch³⁾, Osswald⁴⁾ und Koester⁵⁾ bezeichnen das Salophen als ein gutes, nur selten versagendes Antineuralgicum.

Sein antipyretischer Wert ist nicht bedeutend, dagegen kommen ihm auch antiseptische Eigenschaften zu.



Wird durch 2 Stunden langes Erhitzen von 265 Teilen salzsaurem Amidosalol $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{COOC}_6\text{H}_4\text{NH}_2 \\ \text{OH} \end{matrix}$ (D.R.P. 62533) mit 100 Teilen Chloracetamid auf 150—160° erhalten. Nachdem der Salmiak mit Wasser ausgezogen ist, wird aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Helle Krystalle vom Schmelzpunkt 158°.

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 52.

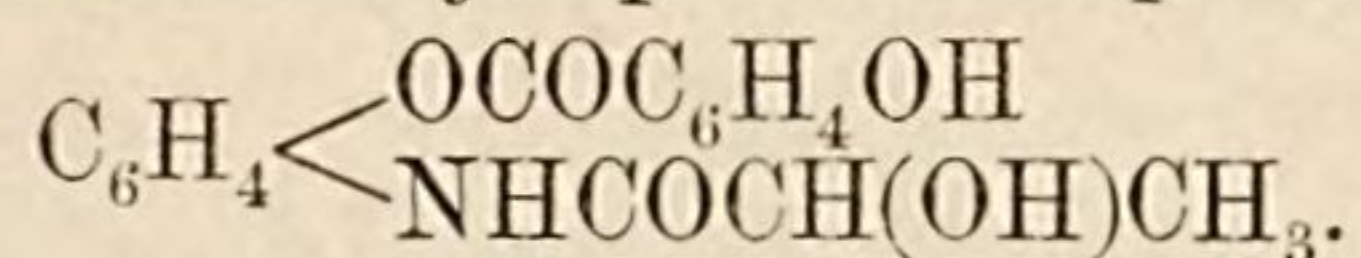
²⁾ Ther. Monatsh. 1893.

³⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1894, Nr. 18.

⁴⁾ Ebenda 1894, Nr. 16.

⁵⁾ Ther. Monatsh. 1894, p. 17.

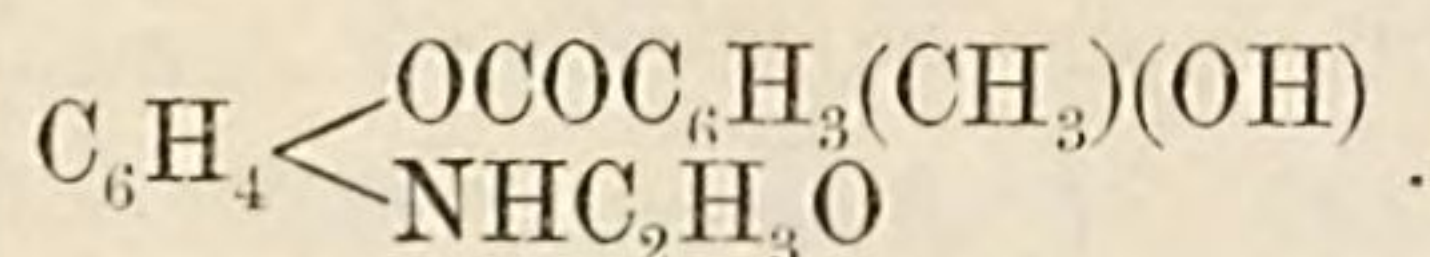
⁶⁾ D.R.P. 84654.

Salicylsäurelactyl-p-Amidophenylester¹⁾

Darstellung. 1 kg Salicylsäure-p-Amidophenylester (D.R.P. Nr. 62533) wird mit 1 kg Milchsäureanhydrid auf ca. 150° 1/2 Stunde lang erhitzt, und das in Wasser Unlösliche aus verdünntem Sprit umkrystallisiert. Es kann auch durch halbstündiges Erhitzen von 1 kg Amidosalolchlorhydrat mit 3/4 kg Laktamid auf 160—170° erhalten werden. — Weisse Blättchen, die in kaltem Wasser schwer, in heissem leichter löslich sind. Sie schmelzen bei 268° und spalten beim Kochen mit Alkali Milchsäure unter Regenerierung von Amidosalol ab.

Auch die Homologen des Salophens, welche sich von den Kresotinsäuren ableiten, sind dargestellt worden²⁾.

Sie haben die allgemeine Formel:



Die ihnen zu Grunde liegenden Kresotinsäuren sind die Ortho- ($\text{CH}_3 : \text{OH} : \text{CO}_2\text{H} = 1 : 2 : 3$), die Meta- ($1 : 3 : 4$) und die Parasäure ($1 : 4 : 5$).

Die p-Nitrophenylester dieser Säuren werden reduziert und acetyliert. 1 kg o-Kresotinsäure-p-Nitrophenylester (nach dem D.R.P. Nr. 43713 erhalten) wird mit 0,8 kg Eisenpulver, 3 kg konzentrierter Salzsäure (20 Bé) und 5 kg Sprit ca. 5 Stunden lang gekocht. Als dann werden 4 kg Sprit abdestilliert. Zum Rückstand wird kochendes Wasser gegeben, bis alles gelöst ist. Aus der filtrierten Lösung scheidet sich das salzsaure Salz des o-Kresotinsäure-p-Amidophenylesters ab, aus dem durch Erhitzen mit Natriumacetatlösung die freie Base als zähe, bald hart werdende Masse gewonnen wird. — Zur Acetylierung werden 2,4 kg Base mit 3 l Benzol aufgeschlemmt und 1 kg Essigsäureanhydrid zugegeben. Nach 1stündigem Erwärmen auf 100° ist die Umsetzung vollendet. Umkrystallisieren aus Alkohol oder Benzol.

o-Kresotinsäureacetyl-p-Amidophenylester. Atlasglänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 181° uncorr. — Die Metaverbindung bildet seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 198°. — Die Paraverbindung krystallisiert in Blättchen vom Schmelzpunkt 167°.

¹⁾ D.R.P. 82653.

²⁾ D.R.P. 70714.

Während sich das α -Acetnaphthylamid $C_{10}H_7NH(COCH_3)$ als unwirksam erwiesen hat, kommen nach Täuber¹⁾ dem Acetyl-p-amido-p-äthoxydiphenyl $C_2H_5O.C_6H_4-C_6H_4NH.C_2H_5O$ antipyretische Eigenschaften zu. Diese Verbindung krystallisiert aus Eisessig in silberglänzenden Blättchen, aus Alkohol in weissen Nadeln vom Schmelzpunkt 210° . — Das entsprechende Methoxyderivat bildet aus Alkohol farblose feine Kryställchen vom Schmelzpunkt 193° ; in Wasser und Benzol äusserst schwer, in Alkohol ziemlich schwer, in Eisessig namentlich in der Wärme leichter löslich. Beim Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren oder Alkalien unter Druck spalten beide Verbindungen Essigsäure ab.

Zu ihrer Darstellung werden 227 g Acet-p-amido-p-oxydiphenyl in 1000 Teilen Alkohol, 56 Teile Aetzkali, die in 500 Teilen Wasser gelöst sind, und 110 Teile Bromäthyl in einem verschlossenen Gefässe zusammengebracht und unter zeitweiligem Umschütteln 8 Tage lang bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Schon nach wenigen Stunden beginnt die Ausscheidung des entstehenden Aethyläthers. Nach Beendigung der Reaktion wird der Krystallbrei abgesaugt und aus Eisessig umkrystallisiert. —

Das erforderliche Acet-p-amido-p-oxydiphenyl wird durch 5stündiges Kochen des o-Amido-p-oxydiphenyl mit der 5fachen Menge Eisessig erhalten. Es ist in Wasser nahezu unlöslich, in Eisessig in der Wärme ziemlich leicht, in der Kälte sehr schwer löslich, in starkem Alkohol leicht löslich. Aus wässrigem Alkohol farblose Blättchen oder Prismen vom Schmelzpunkt 225° .

Acetyl-p-amido-p-bromäthoxydiphenyl. Undeutliche, feine, weisse Kryställchen vom Schmelzpunkt 202° .

Phenylhydrazinderivate als Antipyretica.

Im Jahre 1888 war in England ein Antipyreticum unter dem Namen „Pyrocin“ aufgetaucht. Die Untersuchung dieses Präparates durch Dreschfeld und Liebreich²⁾ ergab, dass kein reiner chemischer Körper vorlag, sondern ein Gemenge verschiedener Substanzen, unter denen das Acetylphenylhydrazin das allein wirksame war.

Im Jahre 1889 versuchte die Firma J. D. Riedel diesen in völliger Reinheit hergestellten Körper von 4fach stärkerer Wirksamkeit unter dem Namen Hydracetic in den Verkehr zu bringen.

¹⁾ D.R.P. 85988.

²⁾ Therap. Monatsh. 1889, p. 23.

Wohl kaum hat je ein Arzneimittel eine solche einmütige Absage der Mediziner erfahren, wie das Hydracetin. E. Falk¹⁾ schreibt in seiner Uebersicht darüber, dass es sich dank dem energischen Auftreten von Renvers, Fränkel, Guttman und anderer nur kurze Zeit als Antipyreticum hätte zu behaupten vermocht. Denn wenn es auch die Temperatur sehr energisch herabsetzte, so wäre diese Wirkung nicht durch Beeinflussung der Wärmeregulation herzuleiten, sondern durch den deletären Einfluss, den es auf die roten Blutkörperchen ausübte, indem es sie respirationsunfähig machte und dadurch die Verbrennungswärme herabsetzte. Das Hydracetin ist ein sehr starkes Blutgift, welches Hämoglobinurie, Milzschwellung, Icterus, Prostration und mannigfaltige Erscheinungen der schweren Anämie verursacht. Die mit Pyrocin behandelten machten den Eindruck eines Schwerkranken, Schläffheit und Apathie machte sich noch über Wochen hinaus bemerkbar.

Selbst bei äusserlicher Anwendung trat nach J. Oestreicher²⁾ mehr oder weniger ein störendes Ereignis von so einschneidender Bedeutung ein, dass der Verdacht einer Intoxikation geweckt werden musste.

Das Hydracetin, Acetylphenylhydrazid $C_6H_5NHNHCOCH_3$, bildet farblose, glänzende, sechsseitige Prismen, die geruchlos und nahezu geschmacklos sind. Sie schmelzen bei $128-129^\circ$ und lösen sich in etwa 50 Teilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur oder in 8—10 Teilen siedenden Wassers, in Alkohol sind sie leicht löslich. Alkalische Kupferlösung wird schon in der Kälte reduziert. Aus Silber-, Gold-, Quecksilber- und Platinsalzen scheidet es die betreffenden Metalle ab, und Eisenoxydsalze werden in Oxydulsalze übergeführt.

Erhalten wird das Hydracetin durch 6—8stündiges Erhitzen gleicher Teile Phenylhydrazin und Eisessig. Die überschüssige Essigsäure wird abdestilliert und das Acetylprodukt aus Wasser umkrystallisiert. Mit Essigsäureanhydrid wird es erhalten, wenn man 1 Molekül mit 2 Molekülen Phenylhydrazin vermischt und kurze Zeit auf 150° erhitzt.

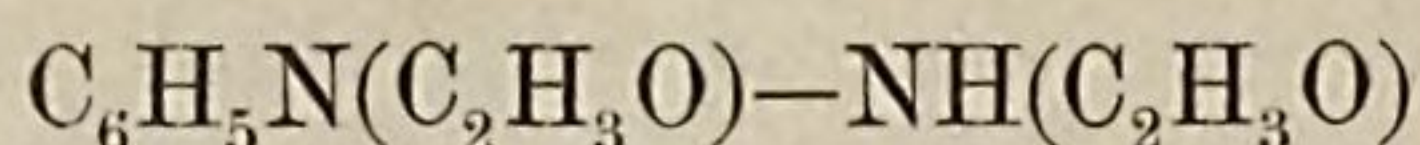
Von der Frage ausgehend, ob es wohl die stark reduzierenden Eigenschaften des Acetylphenylhydrazids wären, welche den raschen Blutzerfall bewirkten, unternahm es Heinz³⁾ auf Filehnes Aufforderung eine Anzahl Phenylhydrazinderivate mit schwach oder gar nicht reduzierenden Eigenschaften einer eingehenden Untersuchung zu

¹⁾ Therap. Monatsh. 1890, p. 370.

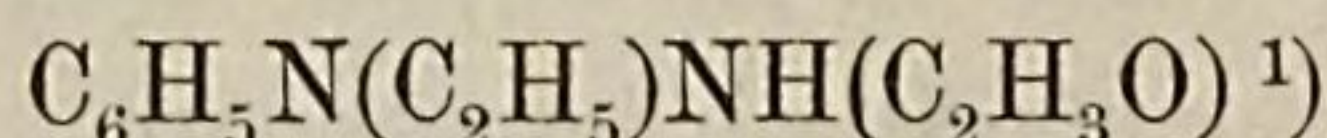
²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 28.

³⁾ Ebenda 1890, Nr. 3.

unterziehen. Ueberall aber fand er die gleiche Blutzerstörung. Sowohl das schwach reduzierende Diacetylphenylhydrazin



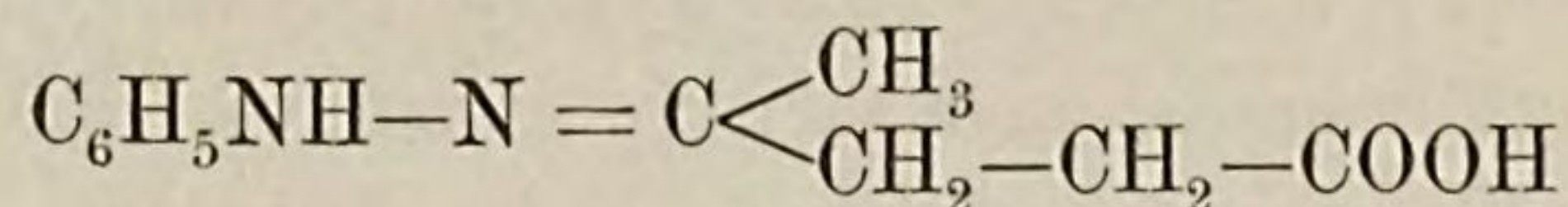
als das nicht reduzierend wirkende Acetyläthylphenylhydrazin



wirken gleich schädigend auf die roten Blutkörperchen ein, ebenso α -Monobenzoylphenylhydrazin, Acetyläthylenphenylhydrazin²⁾, Methylphenylacetylhydrazin und Äthylenphenylhydrazinbernsteinsäure²⁾. Auch Phenylhydrazinderivate, in denen keine freien Wasserstoffatome mehr am Stickstoff vorhanden sind, wie die von Freund und Goldsmith beschriebenen Körper, das Acetylphenylcarbizin und Acetylphenylsulfocarbizin rufen dieselben Blutveränderungen hervor.

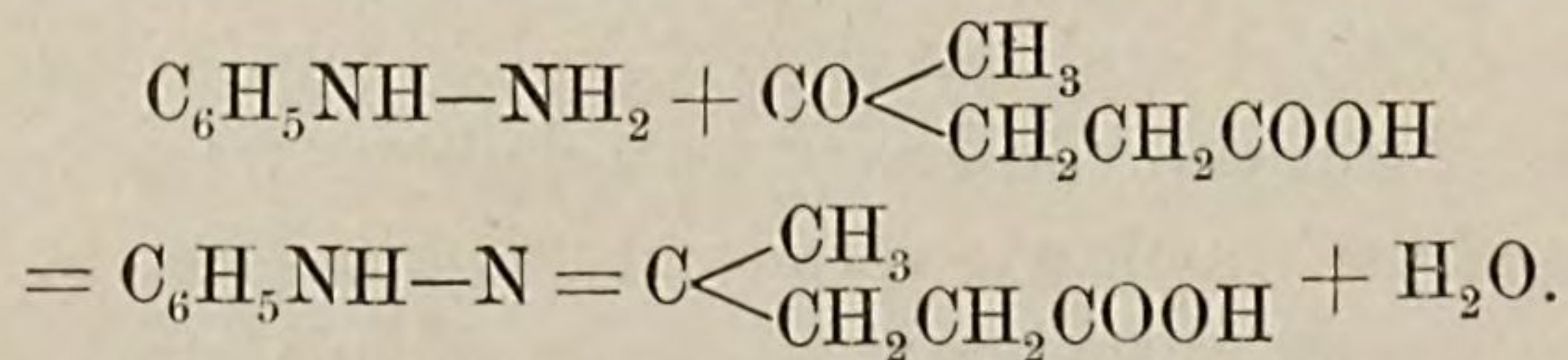
Hierauf versuchte es die Firma J. D. Riedel³⁾ mit den p-Methoxy- und Äthoxyverbindungen. Die Patente sind aber auch schon wieder gelöscht, so dass sich diese Präparate wohl ebensowenig bewährt haben mögen.

Antithermin, Phenylhydrazin-Lävulinsäure



wurde als Antipyreticum zuerst von Nicot im Jahre 1887 empfohlen. Nach Drobner bewirken 0,5 g nur geringfügige Temperaturerniedrigung, während 1 g bedrohliche Nebenerscheinungen hervorrufen.

Das Präparat wird erhalten, wenn man 108 Teile Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung mit einer wässrigen Lösung von 116 Teilen Lävulinsäure vermischt. Die Reaktion erfolgt momentan unter Abscheidung eines weissen Niederschlages nach der Gleichung:



Das Antithermin bildet, aus heissem Wasser umkrystallisiert, farblose, glänzende, sehr harte Krystalle, die fast geschmacklos sind, beim Kauen ein schwaches Brennen erzeugen. Sie sind in kaltem Wasser nahezu unlöslich, schwer löslich in kaltem Alkohol, leichter,

¹⁾ Philips u. Diehl, D.R.P. 51597†.

²⁾ Michaelis, D.R.P. 51964†.

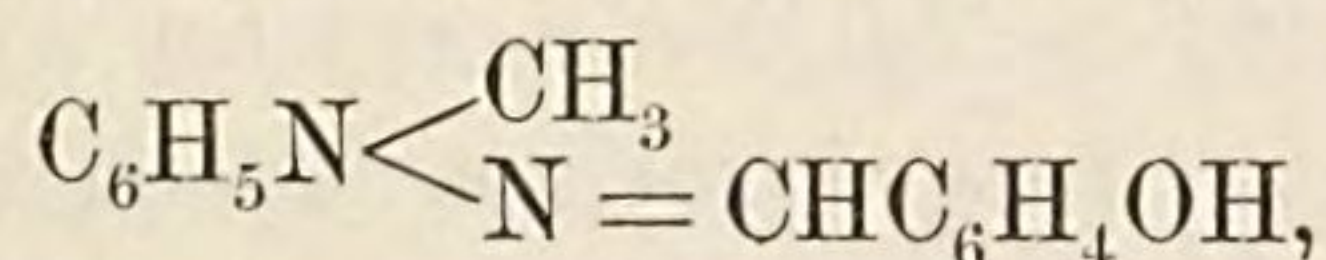
³⁾ D.R.P. 68719† u. 70459†.

mit neutraler Reaktion in siedendem Wasser und siedendem Alkohol. Es schmilzt bei 108° und geht bei 170° in das Anhydrid $C_{11}H_{12}N_2O$ über. Dieses schmilzt bei 107° , destilliert unzersetzt und geht beim Umkrystallisieren aus Wasser wieder in die Phenylhydrazinlävulinsäure über. Verdünnte Mineralsäuren spalten beide Präparate leicht in ihre Komponenten. Alkalische Kupferlösung wird selbst beim Erhitzen nicht reduziert.

Im Patent Nr. 68176 stellt Roos as-Alkylphenylhydrazine dar und kondensiert sie mit Salicylaldehyd. Von den erhaltenen Körpern wird behauptet, dass sie die erwarteten therapeutischen Eigenschaften besäßen, ferner wären durch den Eintritt des Alkoholradikals die toxischen Eigenschaften der Muttersubstanz aufgehoben.

Die Darstellung ¹⁾ erfolgt durch Zusammenbringen gleicher Moleküle von z. B. as-Methylphenylhydrazin und Salicylaldehyd, wobei unter Wärmeentwicklung die Reaktion von statten geht. An Stelle des Salicylaldehyds können auch die o-Oxybenzalhalogene zur Verwendung gelangen.

Das Salicylaldehyd-Methylphenylhydrazin



von den Höchster Farbwerken fabriziert, hat den Namen „Agathin“ erhalten. Es bildet weisse, grünlich schimmernde Krystallblättchen, welche in Wasser unlöslich sind, dagegen löslich in Alkohol, Aether, Benzol und Ligroin. Der Schmelzpunkt liegt bei 74° . Es wird durch Erwärmen mit Salzsäure zerlegt. Von E. Rosenbaum ²⁾ als Anti-neuralgicum empfohlen.

J. D. Riedel ³⁾ stellt das p-Acetylamidophenylhydrazin $C_6H_4 \begin{matrix} \text{NH}(C_2H_3O) \\ \text{NH}-\text{NH}_2 \end{matrix}$ dar und kondensiert es mit Salicylaldehyd, sowie mit anderen Aldehyden und Ketonen.

Das p-Acetylamidophenylhydrazin wird gewonnen durch Nitrieren von Acetanilid; Ueberführung der Nitroverbindung in p-Amidoacetanilid ⁴⁾; Diazotierung und Reduktion der Diazoverbindung ⁵⁾.

Das p-Acetylamidophenylhydrazinchlorhydrat bildet weisse Krystalle, die freie Base hellgelbe Nadeln, welche unter vorhergehendem

¹⁾ D.R.P. 68176, 74691 u. 76248.

²⁾ Ther. Monatsh. VIII, p. 27.

³⁾ D.R.P. 80843.

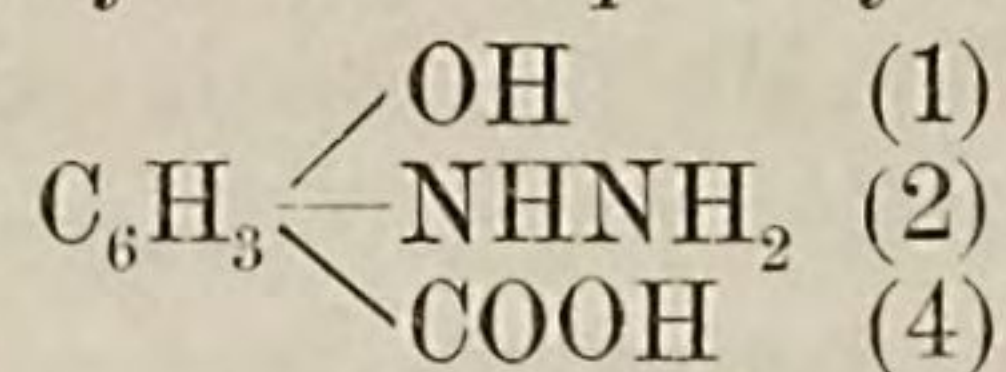
⁴⁾ Ber. 17, p. 343.

⁵⁾ Ber. 16, p. 2976.

Erweichen bei 110° schmelzen, und an der Luft schnell verharzen. In Alkohol sind sie leicht löslich, kaum in Aether, Petroläther und Benzol, leichter in Chloroform.

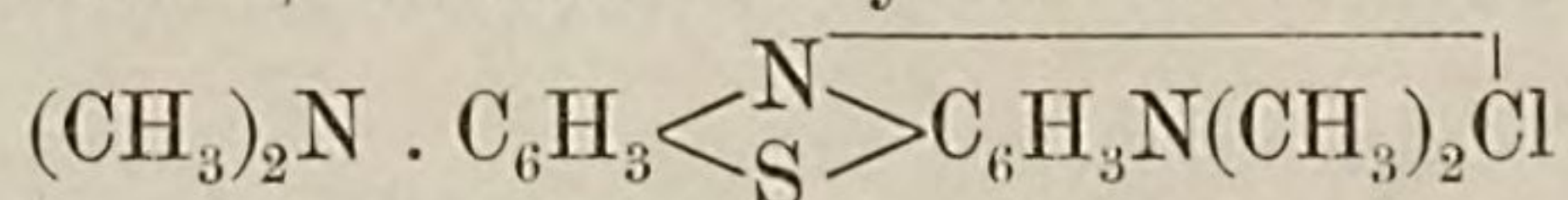
Zur Herstellung ¹⁾ des Kondensationsproduktes mit Salicylaldehyd von der Formel $C_6H_4 \begin{matrix} \text{NHC}_2H_3O \\ \text{NH}-N=CH \cdot C_6H_4 \cdot OH \end{matrix}$ werden äquivalente Mengen der Komponenten in 10%igen alkoholischen Lösungen gemischt. Nach kurzem Stehen erwärmt sich die Lösung von selbst und scheidet das Kondensationsprodukt aus. Gelbe Krystalle vom Schmelzpunkt 230°.

Orthin, o-Hydrazin-p-oxybenzoësäure



ist ein in Substanz und Lösung leicht zersetzlicher Körper. Sein salzsaures Salz ist haltbar in Substanz, dagegen in Lösung zersetzlich. Fehlingsche Lösung wird in der Kälte reduziert. Nach Kober ²⁾ wirkt es beträchtlich antiseptisch, wird von Tieren gut vertragen, bei intravenöser Injektion grösserer Dosen erfolgt indessen Blutzersetzung. Beim Menschen wirkt es ausgesprochen jedoch nicht zuverlässig temperaturherabsetzend. Zugleich verbieten seine Anwendung als Antipyreticum die vielen unangenehmen Nebenwirkungen, die in Kollapserscheinungen, subnormalen Temperaturen, Schüttelfrost, gastrischen Erscheinungen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und allgemeinem Unbehagen bei gesteigerter Pulsfrequenz bestehen. Auch als Schmerz- und Hautmittel steht es hinter den gebräuchlichen zurück.

Methylenblau, Tetramethylthioninchlorhydrat ³⁾



als Antimalaricum wurde zuerst von Guttman und Ehrlich ⁴⁾ vorgeschlagen. Parénski und Blatteis ⁵⁾, ferner Kasem Beck ⁶⁾ und Ferreira ⁷⁾ berichten übereinstimmend, dass das Methylenblau einen wirksamen Einfluss auf die Malariaplasmodien ausübe, da diese nach längerer oder kürzerer Einwirkung aus dem Blute verschwinden. Sogar

¹⁾ J. D. Riedel, D.R.P. 81765.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 2.

³⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 38573.

⁴⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 39.

⁵⁾ Ther. Monatsh. 1893, p. 16.

⁶⁾ Centralbl. f. klin. Med. 1893, Nr. 5.

⁷⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1893, p. 671.

die „Laveranschen Halbmonde“ scheinen energischer als durch Chinin angegriffen zu werden. Dieser vernichtenden Einwirkung auf die Plasmodien entsprechend lassen die Fieberanfälle nach, werden Milzvergrößerung und sonstige Nebenerscheinungen günstig beeinflusst. Ja es sollen hartnäckige Fälle, bei denen Chinin sich als erfolglos erwiesen hatte, durch Methylenblau geheilt worden sein. Bei perniziösen Erkrankungen dagegen ist nach Ferreira der Erfolg weniger sicher. Er empfiehlt es daher in Verbindung mit Chinin zu verabreichen. — Die Anwendung des Methylenblaus als schmerzstillendes Mittel ist auf rein nervöse Erkrankungen zu beschränken. Nach Immerwahr¹⁾ ist es erfolgreich bei Trigeminusneuralgie, angiospastischer Migräne, Alkoholdepression, Muskelrheumatismus und Herpes zoster. Seine antipyretische Wirkung ist gering. Am meisten leistet es noch bei Phthisikern, doch beträgt auch hier der Temperaturabfall nur 0,5—0,6° bei einer Dosis von 1 g. Bemerkenswert ist eine Verminderung der Schweisse. — In Dosen von 0,1—0,2 g wird Methylenblau gut vertragen. Die häufigsten Beschwerden scheinen dysurischer Natur zu sein, wie Harndrang, Brennen in der Harnröhre, zuweilen Harninkontinenz²⁾. Diese Blasenreizungen lassen sich leicht durch Darreichung einiger Messerspitzen Muskatnusspulver heben¹⁾. Der Urin zeigt im allgemeinen keine pathologischen Veränderungen. Urochrom, Indoxyl und die Erdphosphate erscheinen vermehrt, auch in etlichen Fällen der Harnstoff. Der Harn ist blau bis grünlichblau gefärbt. In 1—2 Tagen hört die Färbung auf. Der so grün gefärbte Urin hält sich wochenlang in der Wärme unzersetzt. Bei subkutaner Applikation färbt sich der Urin nur dunkelgrün, doch hält die Färbung mehr oder weniger intensiv 1 Woche lang an. Nach grossen Dosen sind Schweiss und Sputum leicht grünlich gefärbt. Gastrische Beschwerden sind selten. Tritt nach dem ersten Pulver Erbrechen ein, so werden die nächsten Dosen gut vertragen. Die Wirkung auf die Zirkulationsorgane ist gering. Unangenehm ist die Farbstoffnatur.

Für den medizinischen Gebrauch wird von der Firma E. Merck in Darmstadt ein Präparat hergestellt, das frei von Chlorzink, Blei und Arsen ist. Das Methylenblau bildet ein dunkelgrünes, bronzeglänzendes Pulver, welches sich leicht mit blauer Farbe in Wasser, weniger leicht in Alkohol löst. Durch Alkali kann man die Base aus der wässerigen Lösung als schmutzig violetten Niederschlag fällen.

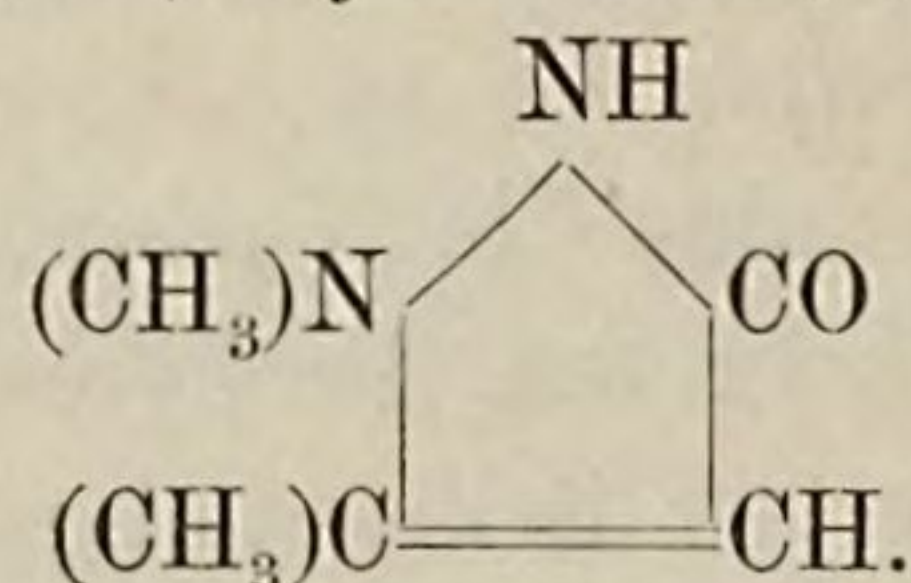
Antirheumaticum: Gemisch von Methylenblau und salicyl-

¹⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 41.

²⁾ Ther. Monatsh. 1893, p. 16.

saurem Natrium (Kamm), von Fischer als Antirheumaticum empfohlen. Dos. 0,06—0,10 g mehrmals täglich.

Antipyrin, Dimethylphenylpyrazolon,
Analgesin, Anodynin, Metozin, Parodyn, Phenylon,
Phenazon, Pyrazolin, Sedatin.



Das Antipyrin wurde im Jahre 1883 von Ludwig Knorr dargestellt¹⁾. Es ist nicht, wie ursprünglich angenommen, ein Chinizinderivat, nicht ein Oxydimethylchinizin²⁾, sondern ein Dimethylphenylpyrazolon.

Das Pyrazolon leitet sich von dem Pyrazolkern ab, der folgender-

massen bildlich wiedergegeben wird. $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{CH} \\ || \quad || \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$ Durch Lösung

der doppelten Bindung zwischen den beiden Methingruppen entsteht

das Pyrazolin $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH} \quad \text{CH}_2 \end{array}$. Durch Ersatz der CH_2 -Gruppe, welche

der Imidgruppe benachbart ist, durch CO resultiert das Pyrazolon, und wenn man wie in nachstehender Formel numeriert, ein 5-Pyrazolon

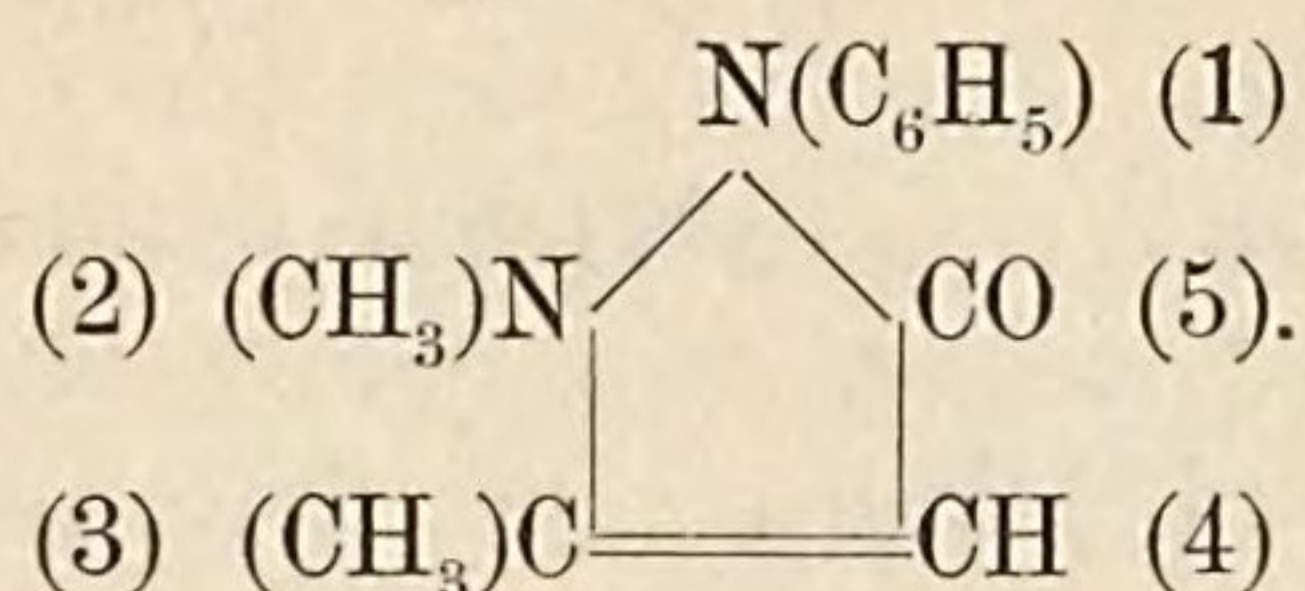
(1) $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{CO} \\ || \quad | \\ \text{CH} \quad \text{CH}_2 \end{array}$ (5). In dieser Bezeichnung 5-Pyrazolon findet die
(3) Lage der doppelten Bindung keinen Ausdruck. So hat der dem Anti-

pyrin in der Fabrikation vorangehende Zwischenkörper, das 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon die doppelte Bindung zwischen der 2- und

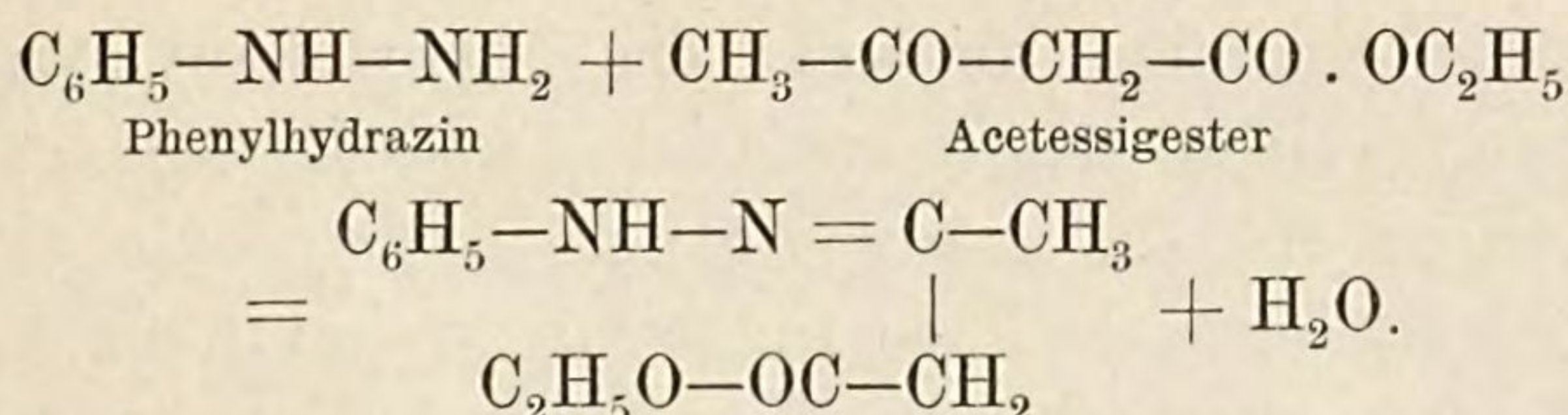
3-Stellung (2) $\begin{array}{c} \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \quad (1) \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{CO} \\ || \quad | \\ (\text{CH}_3)\text{C} \quad \text{CH}_2 \end{array}$ (5), während bei dem Antipyrin, als
(3)

¹⁾ Knorr, Synthetische Versuche mit dem Acetessigester. Ann. 238, p. 137—219. — ²⁾ Ber. 17, p. 2037.

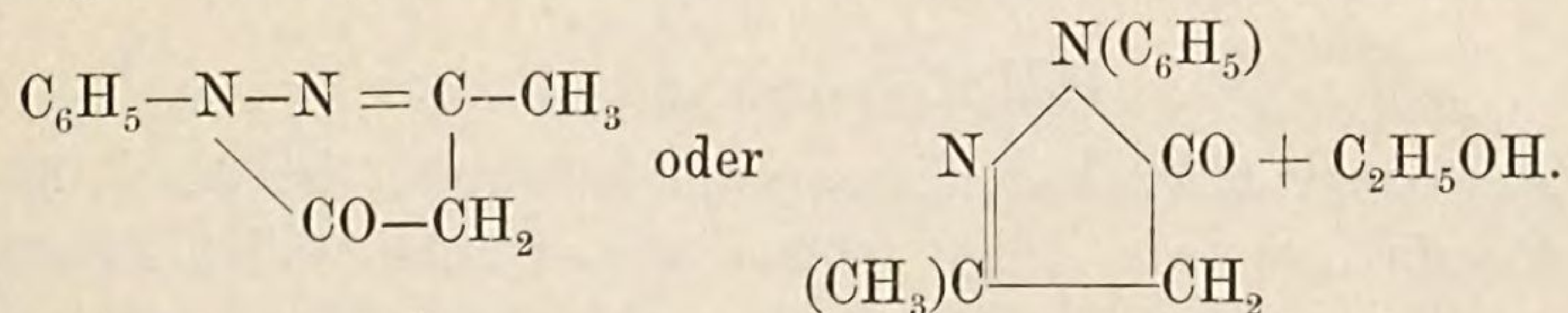
einem 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon sich die doppelte Bindung zwischen der 3- und 4-Stellung befindet



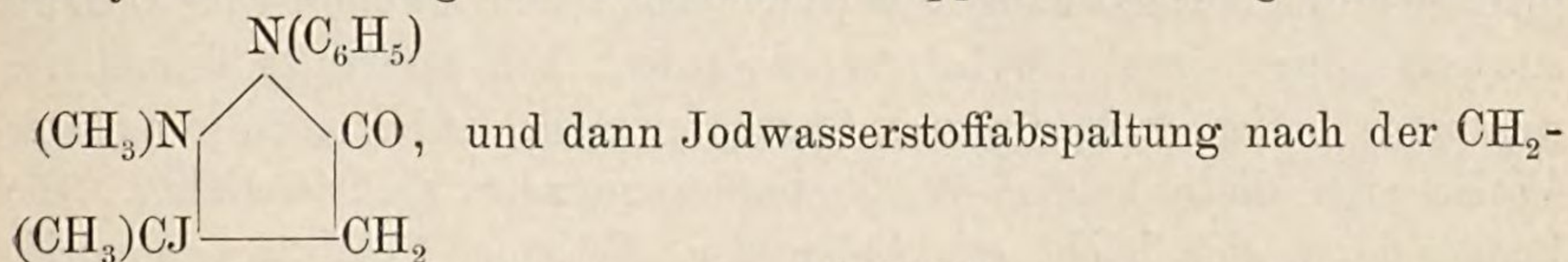
Das Antipyrin wird erhalten, wenn man Phenylhydrazin mit Acetessigester erwärmt und das erhaltene Produkt in methylalkoholischer Lösung bei 100° mit Jodmethyl behandelt. Der erste Teil in der Herstellung verläuft in zwei Phasen. Die erste Phase der Reaktion vollzieht sich schon beim Zusammenbringen der Komponenten und ist zweifelsohne die Keton-Hydrazinkondensation. Der Ketonsauerstoff tritt mit den beiden Wasserstoffatomen des primären Stickstoffes aus.



Beim Erwärmen spaltet sich Alkohol in der Weise ab, dass die Gruppe OC_2H_5 mit dem Imidwasserstoff sich unter Bildung des Pyrazolonringes vereinigt. Es entsteht das Phenylmethylpyrazolon:



Dieser Körper, das ehemalige Oxymonomethylchinizin, bildet in kaltem Wasser, Aether und Ligroin fast unlösliche, derbe Prismen vom Schmelzpunkt 127° , die in heissem Wasser leichter und in Alkohol sehr leicht löslich sind. Beim Erhitzen mit Jodmethyl findet unter Methylierung eine Umlagerung in dem Sinne statt, dass erst Jodmethyl unter Lösung der vorhandenen doppelten Bindung addiert wird



Gruppe hinüber erfolgt.

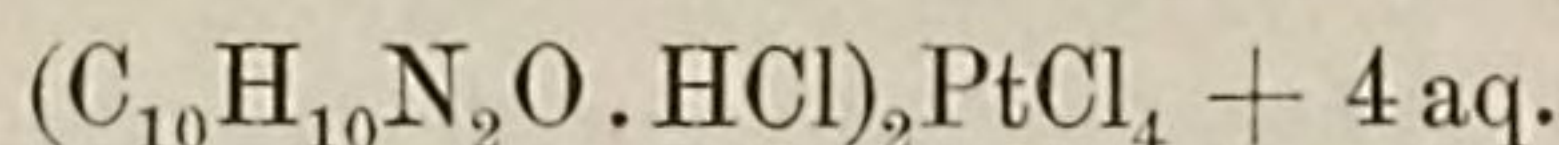
$$\begin{array}{c}
 \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 (\text{CH}_3)\text{N} \quad \text{CO} + \text{HJ.} \\
 | \quad \quad | \\
 (\text{CH}_3)\text{C} = \text{CH}
 \end{array}$$

Man gewinnt das jodwasserstoffsäure Salz des 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolons, des Antipyrins, und hieraus die Base selbst durch Zusatz von Alkalilauge.

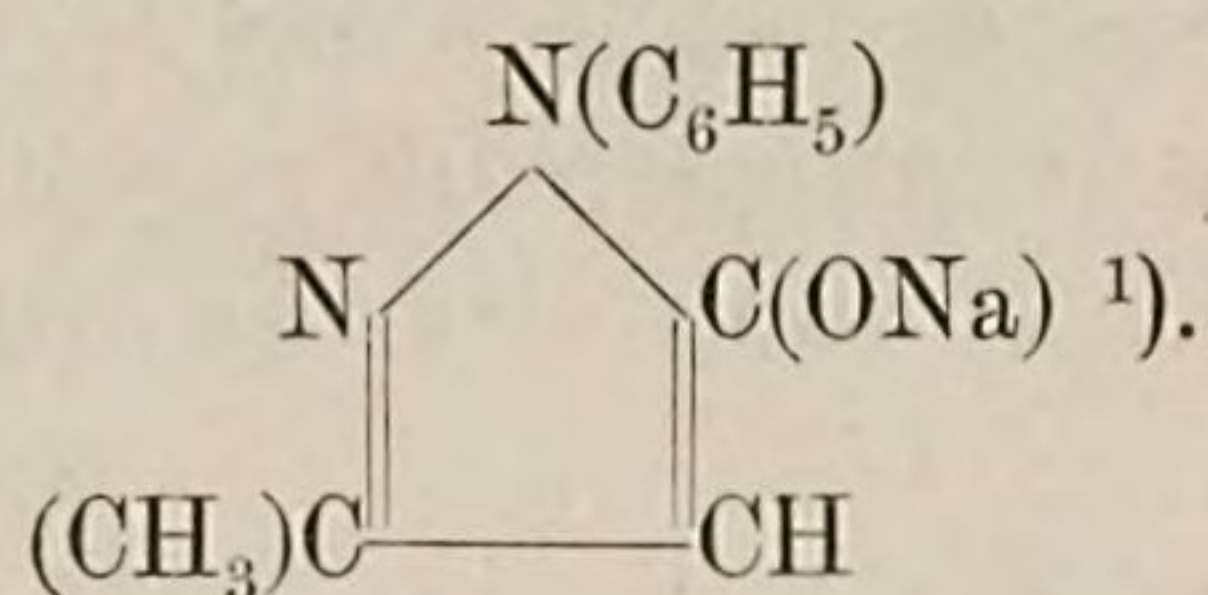
Das 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon besitzt den basischen Charakter der Pyrazolbasen neben dem sauren des Acetessigesters; es löst sich in Säuren und Alkalien und fällt beim Neutralisieren als erstarrendes Oel aus.

Von den Salzen mit Säuren krystallisiert das Chlorhydrat aus heisser Salzsäure in wohlausgebildeten Prismen von der Zusammensetzung $C_{10}H_{10}N_2O \cdot HCl + aq.$

Das Platindoppelsalz bildet derbe, gelbrote, bei 110^0 schmelzende Prismen von der Zusammensetzung



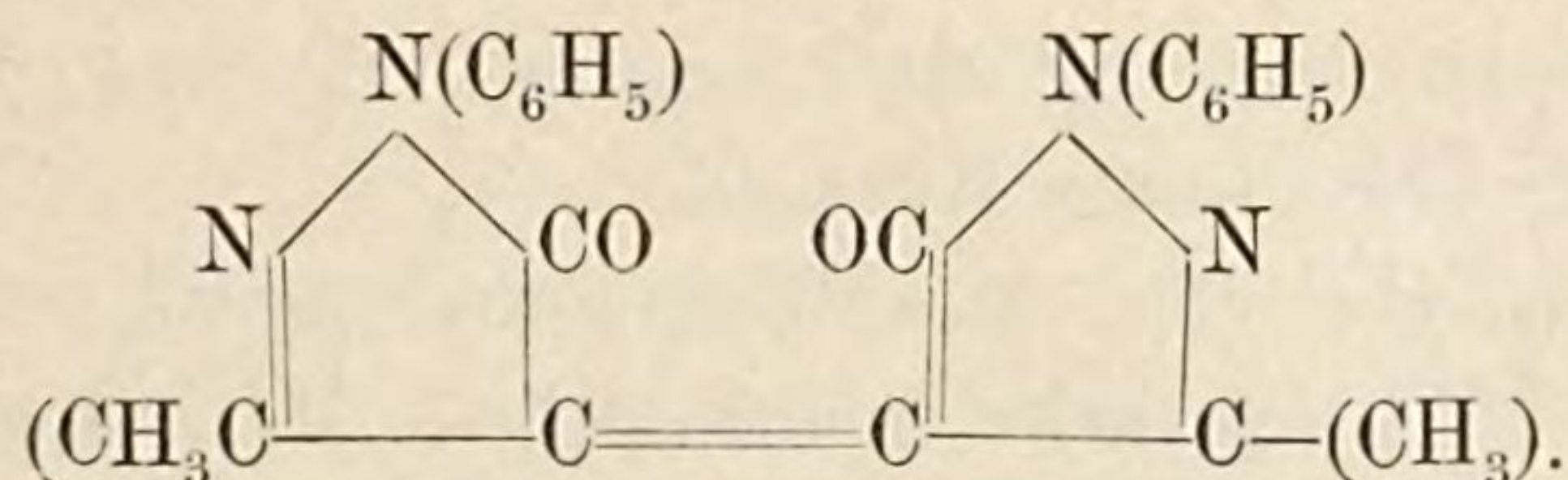
Den sauren Charakter verdankt das Phenylmethylpyrazolon der Methylengruppe, welche ebenso wie im Acetessigester befähigt ist, Wasserstoff gegen Metalle auszutauschen. Andererseits aber ist es auch wahrscheinlich, dass das Phenylmethylpyrazolon in die desmotrope, einer Phenolformel entsprechenden Form überzugehen vermag



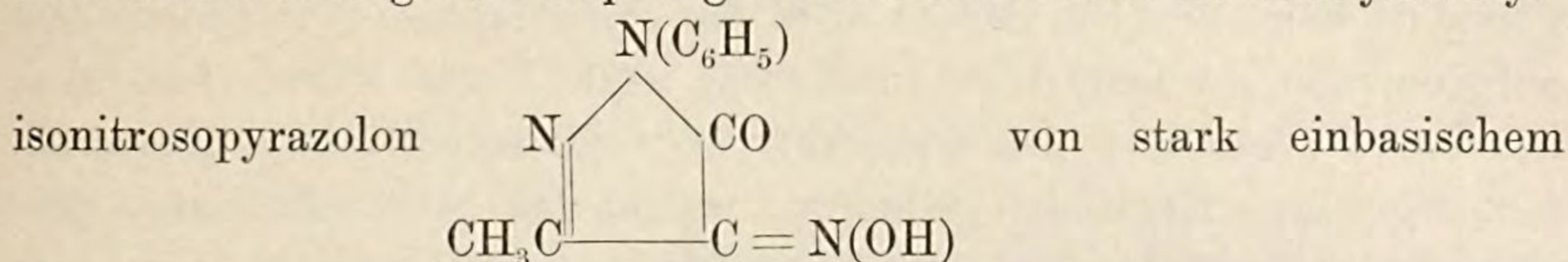
Die Existenzfähigkeit dieser zweiten Formel ist durch die Bildung von Aethern, wie einige solcher weiter unten sollen Erwähnung finden, erwiesen. Von den Metallsalzen sind besonders charakteristisch die Salze von Kobalt, Kupfer, Silber und Uran. Sie besitzen die allgemeine Formel $C_{10}H_9M^IN_2O$ und werden aus dem Natriumsalz durch Umsetzung mit Metallsalzen gewonnen, können aber nicht umkrystallisiert werden, weil sie beim Kochen mit Wasser dissociieren. Wie beim Acetessigester können die beiden Wasserstoffe der Methylengruppe durch Vermittelung des Natriumsalzes in alkoholischer Lösung successive durch zwei Alkyle ersetzt werden. Ein derartiges Trimethylpyrazolon besitzt keinen sauren Charakter mehr. Aber auch in anderer Weise sind diese beiden Wasserstoffatome sehr reaktionsfähig. Sie kondensieren sich leicht mit Aldehyden, Ketonen, Phtalsäureanhydrid, reagieren mit Diazobenzolchlorid, mit Chloroform mit Phosphorpentachlorid, durch welches auffallenderweise nicht die CO-Gruppe an-

¹⁾ L. Knorr, Ber. 28, p. 706.

gegriffen wird, vielmehr zeigt sich diese überhaupt sehr indifferent. Durch stärkere Oxydationsmittel, wie Eisenchlorid, werden beide Wasserstoffatome eliminiert und es entsteht das Pyrazolblau, das eine merkwürdige Analogie zum Indigo zeigt.

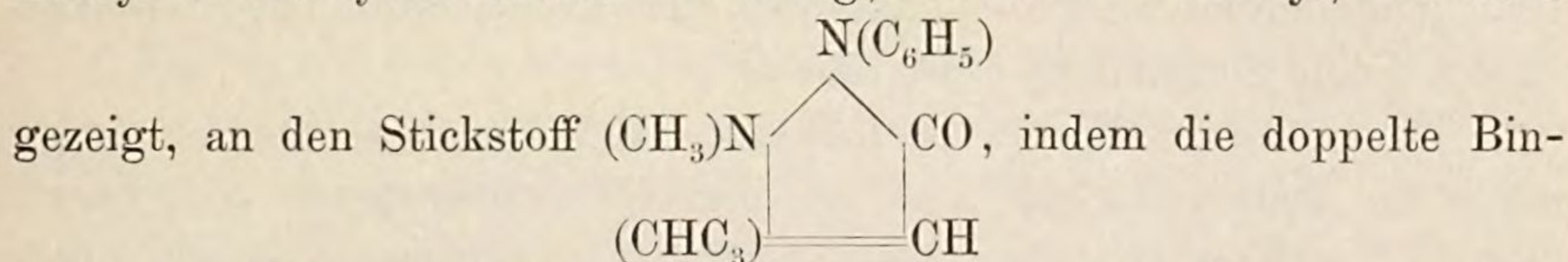


Durch Einwirkung von salpetriger Säure erhält man ein Phenylmethyl-



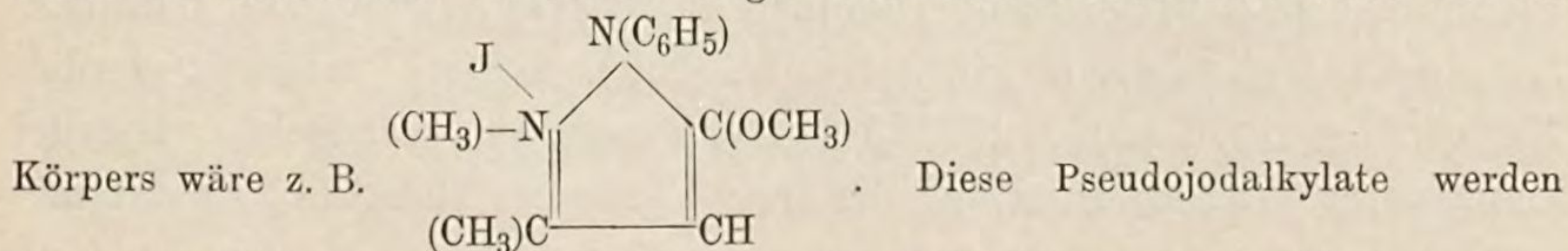
Säurecharakter, welches durch Oxydation in den Nitrokörper, durch Reduktion in das Amidprodukt übergeführt werden kann.

Methyliert man nicht in alkalischer Lösung, sondern mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung, so tritt das Methyl, wie oben



dung zwischen 3- und 4-Stellung verschoben wird. Daher kennt das Antipyrin, das Dimethylphenylpyrazolon die Tautomerie des Monomethylphenylpyrazolons im allgemeinen¹⁾ nicht. Das Antipyrin ist bloss basisch, bildet durch Addition von Säuren Salze, reagiert aber auf Lakmuspapier nicht. Das Wasserstoffatom der Methingruppe hat seine Reaktionsfähigkeit insofern behalten, als es z. B. mit Benzaldehyd derartig sich kondensiert, dass 1 Molekül derselben mit 2 Molekülen Antipyrin in Reaktion tritt. Mit salpetriger Säure, Nitrit und Schwefel-

¹⁾ Die bei weiterer Einwirkung von Jodalkylen auf Antipyrin bei ca. 60° entstehenden quaternären Basen sind nach Knorr (Liebigs Ann. 293) nicht als eigentliche Antipyrinjodalkylate, sondern als Pseudoverbindungen aufzufassen, denen ein Phenoläther zu Grunde liegt. Die Konstitutionsformel eines solchen



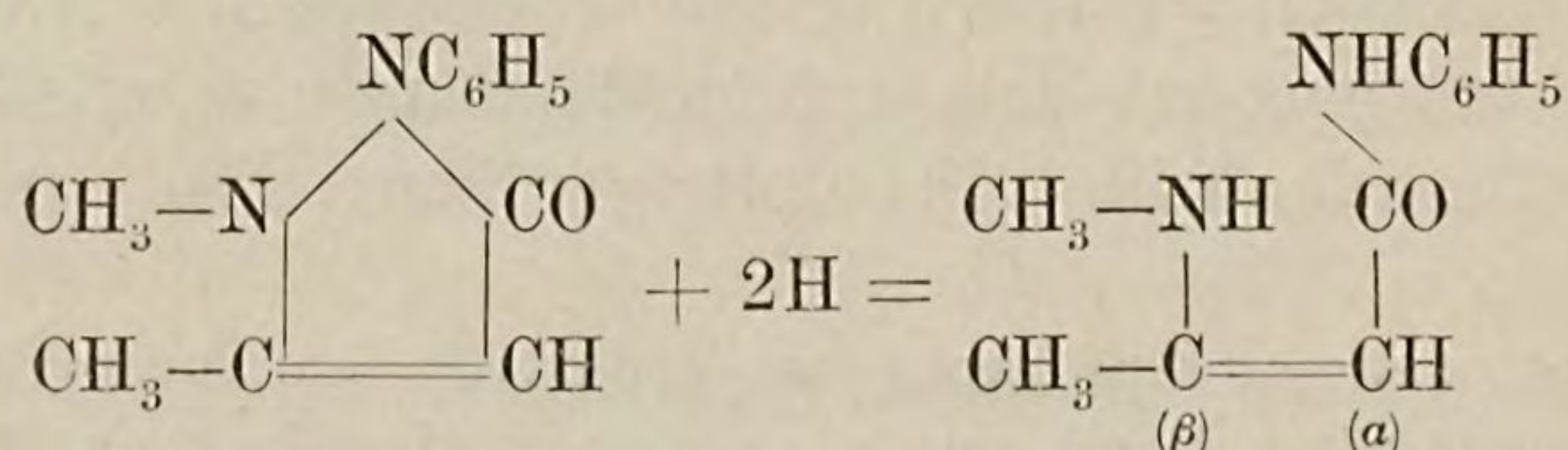
durch Alkali langsam in der Kälte, schneller beim Erwärmen in die Antipyrine zurückverwandelt.

säure entsteht eine Nitroverbindung $(\text{CH}_3)\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \\ \diagdown \end{array} \text{CO} \quad \text{Diese er-}$
 $(\text{CH}_3)\text{C}=\text{C}-\text{NO}.$

scheint in verdünnter Lösung als blaugrüne Färbung, in konzentrierter als Ausscheidung blaugrüner Krystalle.

Es unterscheidet sich vom Monomethylphenylpyrazolon auch dadurch, dass es in Wasser sehr leicht löslich ist, indem ein Teil Antipyrin sich in weniger als dem gleichen Gewichte kalten Wassers löst. Etwa in dem gleichen Masse wird es von Alkohol oder Chloroform aufgenommen, während es in Aether erst 1:50 löslich ist. Aus heissem Wasser wird das Antipyrin in wohlausgebildeten, grösseren, säulenförmigen Krystallen erhalten, welche bei 113° schmelzen. Die wässrige Lösung wird durch Eisenchlorid tiefrot gefärbt, eine Reaktion, die noch bei einer Verdünnung von 1:100 000 wahrnehmbar ist. Die grüne Färbung der Nitroverbindung lässt sich noch in einer Verdünnung von 1:10 000 erkennen und ist ziemlich haltbar. Rauchende Salpetersäure erzeugt erst eine grüne, dann nach weiterem Zusatz beim Sieden eine rote Lösung.

In einfacher Weise Bestätigung fand die von Knorr angenommene Antipyrinformel, als es ihm in Gemeinschaft mit Taufkirch¹⁾ gelang, in dem von Brühl als Antipyrinalkohol angesprochenen Körper das β -Methylamidocrotonsäureanilid zu erkennen. Dasselbe entsteht bei gleichzeitiger Einwirkung von Kohlensäure und Natrium auf Antipyrin durch Addition von 2 Wasserstoffatomen, indem hierbei nicht die doppelte Bindung gelöst, sondern der Pyrazolonkern zwischen den beiden Stickstoffatomen gesprengt wird.



Die Fabrikation des Antipyrins nach dem Knorrschen Patente Nr. 26 429, Kl. 22 übernahmen die Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning in Höchst a. M. Nach diesem Verfahren werden 100 g Phenylhydrazin mit 125 g Acetessigester vermischt. Hierbei findet unter Wasserabspaltung die erste Phase der Reaktion, die Keton-

¹⁾ Ber. 25, p. 768.

kondensation statt. Von dem öligen Produkte hebt man das Wasser ab und erwärmt etwa 2 Stunden auf dem Wasserbade. Die Reaktion ist beendet, wenn eine Probe beim Erkalten oder beim Uebergiessen mit Aether vollkommen erstarrt. Die noch warme, flüssige Masse wird unter Umrühren in wenig Aether eingetragen und die ausgefällte, weisse Krystallmasse nach Waschen mit Aether bei 100° getrocknet. Dann wird sie mit gleichen Gewichtsteilen Jodmethyl und Methylalkohol einige Zeit im geschlossenen Gefäss auf 100° erhitzt. Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wird durch Kochen mit schwefliger Säure entfärbt, der Alkohol abdestilliert und die Base durch Alkali als Oel abgeschieden. Durch wiederholtes Ausschütteln mit Aether und teilweises Abdestillieren desselben erhält man das Antipyrin in farblosen, glänzenden Blättchen.

Nach einem von Knoll & Co. nachgesuchten, aber nicht erteilten Patente ist es nicht nötig, Phenylhydrazin mit Acetessigester zu erwärmen. Die zweite Phase vollzieht sich auch schon bei mehrtägigem Stehenlassen bei mittlerer Temperatur. Die Ausbeute wäre quantitativ und das Produkt ausserordentlich rein.

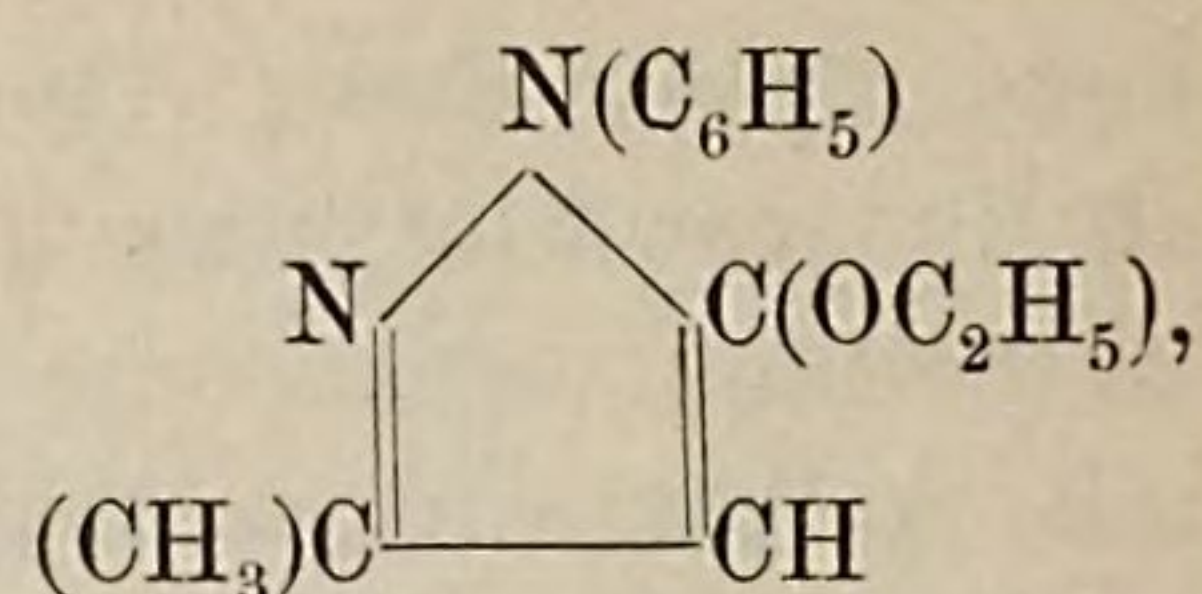
Man kann beide Komponenten auch bei Gegenwart verdünnter Säuren auf einander einwirken lassen, etwa so, dass man 216 Teile Phenylhydrazin in 300 konzentrierter Schwefelsäure, die vorher auf 2 l verdünnt sind, löst und unter gutem Umrühren bei etwa 40° 260 Teile Acetessigester einträgt. Bei diesem Verfahren verläuft jedoch die Reaktion nicht glatt, sondern es entstehen dabei Nebenprodukte, wie sie z. B. Freer¹⁾ beschreibt. Namentlich bildet sich ein in Natronlauge unlöslicher Körper von der Zusammensetzung $C_{12}H_{14}N_2O$, der im Vacuum bei etwa 200° unzersetzt siedet und dann etwas höher als 36° schmilzt. — Man trennt diesen Körper, indem man die saure Reaktionsmasse mit Natronlauge übersättigt, ausäthert, die ätherische Lösung durch Schütteln mit Natronlauge reinigt, trocknet und nach Entfernung des Aethers im Vacuum destilliert. — Dieses Nebenprodukt liefert beim Erhitzen mit Jodmethyl und Methylalkohol erst dann Antipyrin, wenn es nachträglich mit konzentrierter Natronlauge erwärmt wird²⁾.

Die Entstehung dieses in Natronlauge unlöslichen Körpers erfolgt auf Grund der oben angeführten Tautomerie des Monomethylphenylpyrazolons. Bei Gegenwart von verdünnten Säuren bildet sich ein

¹⁾ Journ. f. pr. Chem. 47, p. 246.

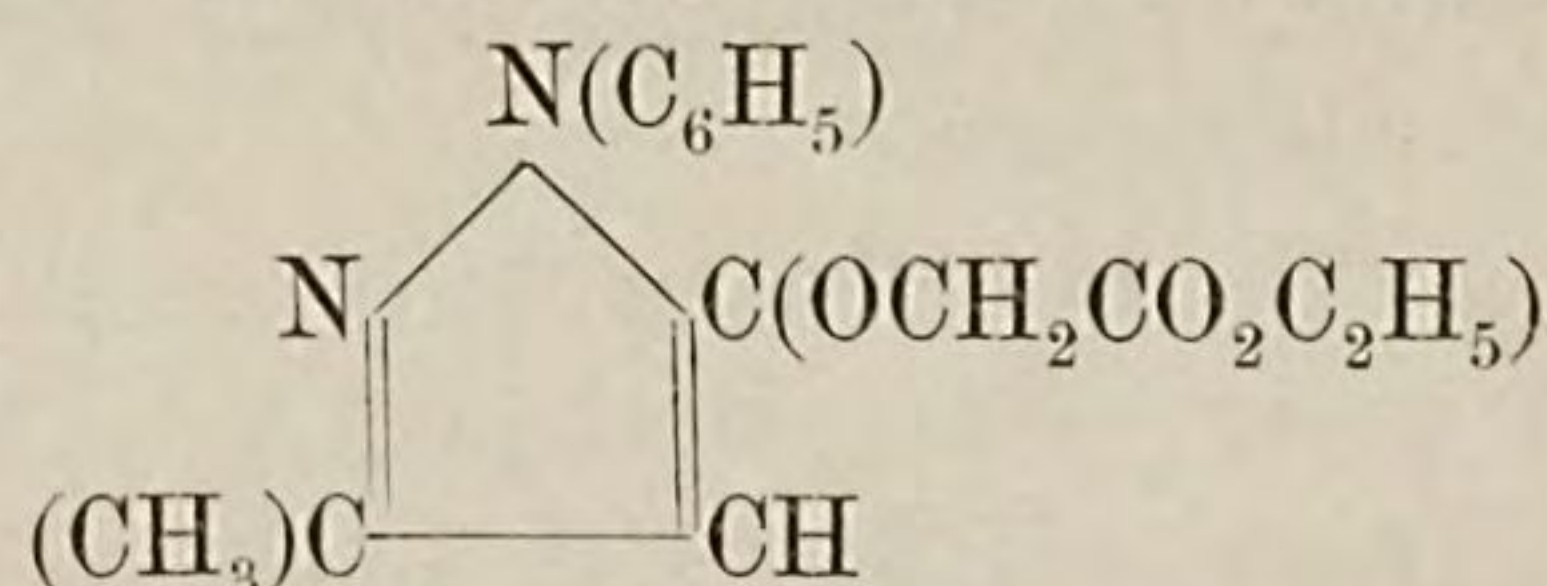
²⁾ D.R.P. 72824.

Aether jener Phenolform von der Konstitution



der ein Natronsalz nicht mehr geben kann. Seine Bildung und sein chemisches Verhalten steht in Uebereinstimmung mit dem am 1-Phenyl-5-Aethoxypyrazol (D.R.P. 77301 vergl. p. 138) gemachten Erfahrungen. Alle derartigen 5-Aethoxypyrazole gehen nach Behandlung mit Jodmethyl erst beim Erwärmen mit Natronlauge in die Pyrazolonform des Antipyrins über, so auch der

1-Phenyl-3-methylpyrazol-5-oxyessigester



in Antipyrin selbst.

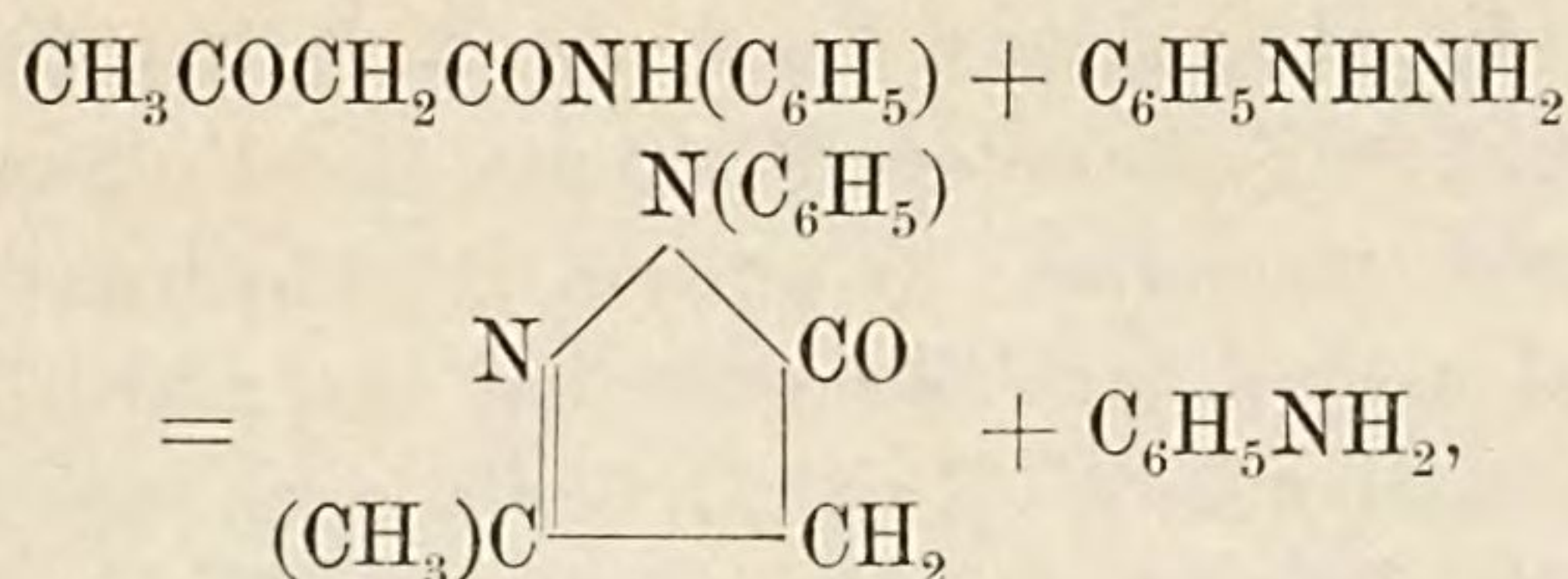
Dieser Oxyessigester wird erhalten ¹⁾, wenn man eine Lösung von 100 Teilen 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon in 250 Teilen absolutem Alkohol mit einer ebensolchen von 14 Teilen Natrium versetzt und dazu 80 Teile Chloressigester giebt. Man kocht bis zur neutralen Reaktion, destilliert den Alkohol ab, versetzt mit Wasser und nimmt das ausgeschiedene Oel mit Aether auf. Die ätherische Lösung wird wiederholt mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und der nach dem Abdestillieren des Aethers hinterbleibende Rückstand aus Ligroin umkrystallisiert. Farblose Krystalle vom Schmelzpunkt 47°.

Während das Knorr'sche Verfahren zur Herstellung des Antipyrins zwei von einander getrennte Operationen beschreibt, wollte J. D. Riedel beide unter Ersparung des Jodmethyls vereinen, indem er in methylalkoholischer Verdünnung äquivalente Mengen von Phenylhydrazin, Acetessigester und methylschwefelsaurem Natrium mit Jodnatrium und wenig Jodwasserstoffsäure oder auch unter Weglassung des Jodnatriums im Autoklaven erhitzte. Das Patent wurde versagt. Dagegen erhielten die Höchster Farbwerke ein Verfahren geschützt, nach welchem man ebenfalls sogleich zum Antipyrin gelangen kann. Doch gehört zu seiner Ausführung als Ausgangsmaterial das symmetrische Methylphenylhydrazin $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, welches vor-

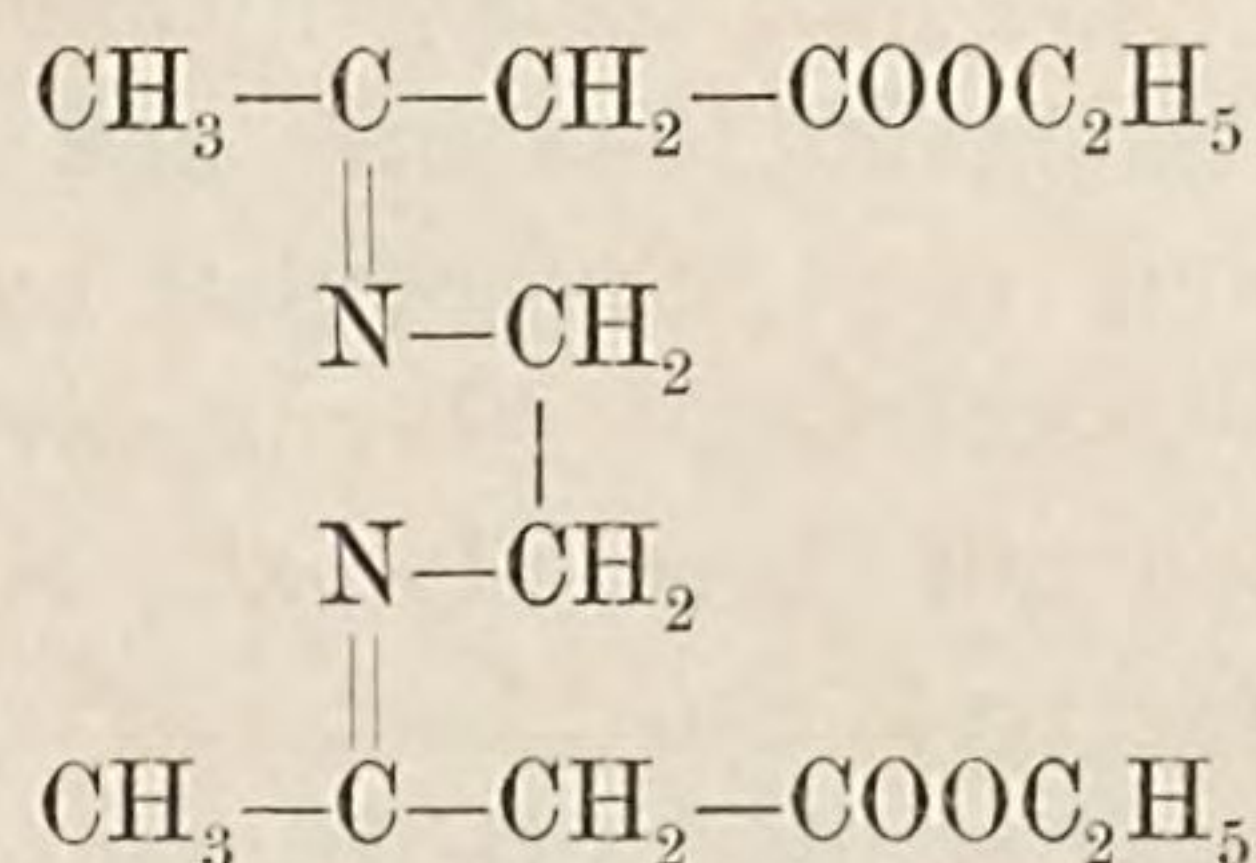
¹⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 84142.

her in besonderer Operation dargestellt werden muss. Die Kondensation von Methylphenylhydrazin mit Acetessigester zu Phenylmethylpyrazolon erfolgt bei 140° . Das Produkt wird der hergestellten Schmelze durch Extraktion mit Wasser entzogen ¹⁾.

Dieselbe Fabrik hat auch den Aethylester der Acetessigsäure in verschiedener Weise ersetzt, so durch deren Amid oder substituierte Amide ²⁾. Die Reaktion verläuft dann z. B. nach der Gleichung

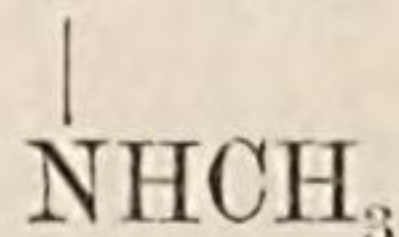


wenn äquivalente Mengen Acetessigsäureanilid und Phenylhydrazin gemischt, einige Stunden auf $150-200^{\circ}$ erhitzt werden. Der Schmelze wird das erhaltene Pyrazolon durch Natronlauge entzogen. Wendet man überschüssiges Phenylhydrazin an, so entsteht direkt das Bisphenylmethylpyrazolon, das aus dem Phenylmethylpyrazolon durch Erhitzen mit Phenylhydrazin gewonnen werden kann. Ein Vorteil dürfte in diesem Verfahren dem ursprünglichen gegenüber kaum erkannt werden. Noch weniger aber kann es der Fall bei dem folgenden sein, welches die Gesellschaft für chemische Industrie, Basel, zum Patent angemeldet hatte. Diese wollte das ihr durch D.R.P. Nr. 39 149, Kl. 12, geschützte Kondensationsprodukt aus Aethylen-diamin und Acetessigester von der Konstitution



und dem Schmelzpunkt 126° zur Darstellung von Antipyrin verwenden. Beim Erhitzen mit Phenylhydrazin wird das Aethylen-diamin regeneriert.

Hierher gehören auch das β -Amidocrotonsäureanilid und β -Methylamidocrotonsäureanilid $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}-\text{CONHC}_6\text{H}_5$, welche oben bei

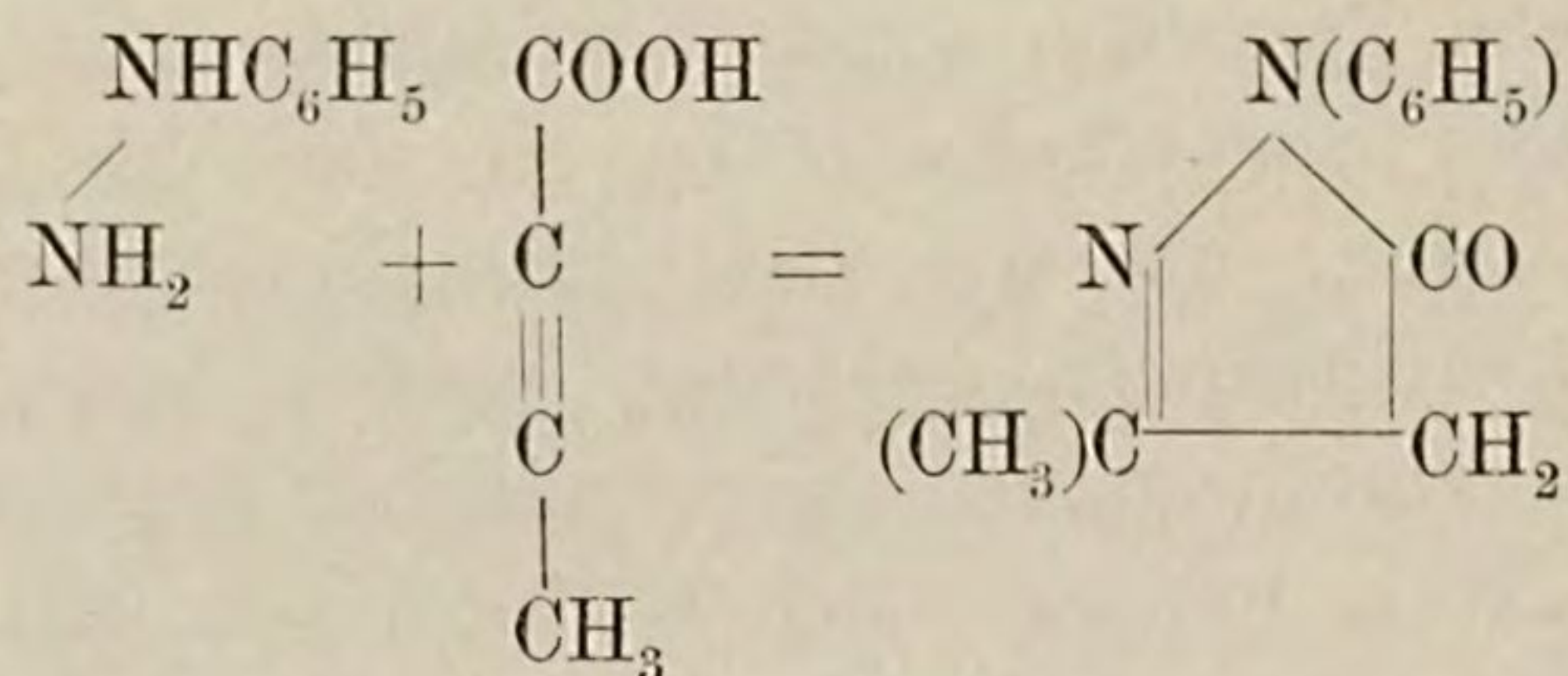


¹⁾ D.R.P. 40377, Kl. 22.

²⁾ D.R.P. 41936.

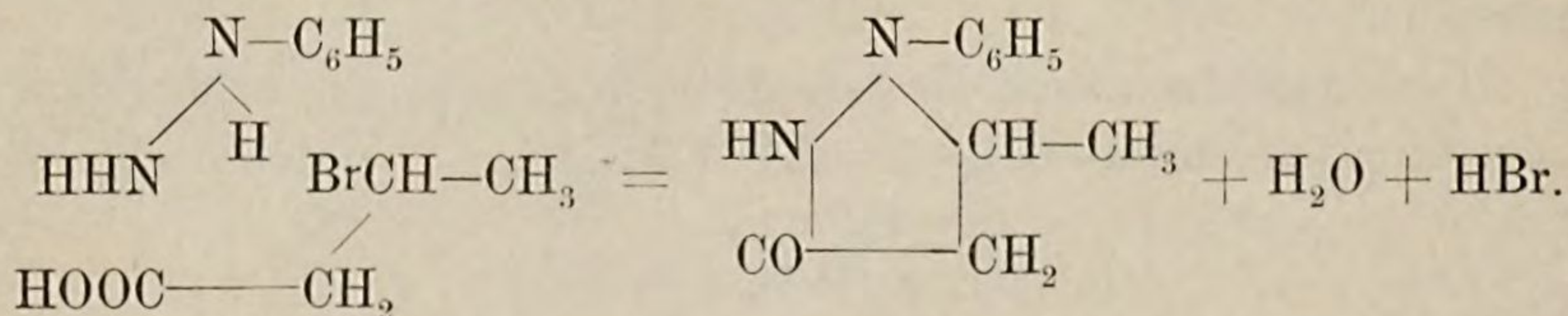
den Aniliden beschrieben sind und nach der Patentschrift wohl im umgekehrten Sinne der auf p. 106 beschriebenen Spaltung des Antipyrins durch Oxydation unter Einhaltung ganz bestimmter Bedingungen Pyrazolonderivate liefern sollen.

Wie Knorr¹⁾ erwiesen hatte, entsteht durch Einwirkung von Phenylacrylsäure auf Phenylhydrazin ebenfalls ein Pyrazolon. Um auf diesem Wege, vermittelt ungesättigter Säuren, zum Antipyrin zu gelangen, setzen die Höchster Farbwerke²⁾ an Stelle der Zimmtsäure die entsprechende Säure der Fettreihe, die Crotonsäure $\text{CH}_3\text{—CH=CH—COOH}$ und gelangten so zu einem dihydrierten 5-Pyrazolon oder 5-Pyrazolidon, das nach Methylierung ein dihydriertes Antipyrin giebt. Wendet man mit W. Krauth³⁾ die noch um 2 Wasseratome ärmere Säure, die Tetrolsäure $\text{CH}_3\text{—C}\equiv\text{C—COOH}$, an, so erhält man dasselbe Produkt wie durch Acetessigester, das 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon.



Diese Vereinigung vollzieht sich, wenn gleiche Moleküle Tetrolsäurester und Phenylhydrazin längere Zeit auf 125° erwärmt werden, unter Alkoholabspaltung.

Anders verhalten sich die Halogenwasserstoffadditionsprodukte dieser Säuren, die β -Halogenbuttersäure und β -Halogencrotonsäure. Wie bei der Einwirkung von Alkyljodiden auf Phenylhydrazin fast ausschliesslich das unsymmetrische Alkylphenylhydrazin entsteht, so greifen die Halogensäuren mit ihrem Halogen ebenfalls am sekundären Stickstoff des Phenylhydrazins ein. Dadurch erfolgt bei Schliessung des Ringes eine Versetzung der CO-Gruppe von der 5- nach der 3-Stellung. So entsteht aus Phenylhydrazin und β -Brombuttersäure 1-Phenyl-5-methyl-3-pyrazolidon nach folgendem Schema:



¹⁾ Ber. 20, p. 1107. — ²⁾ D.R.P. 62006. — ³⁾ D.R.P. 77174.

Durch Oxydation kann das Pyrazolidon in das Pyrazolon¹⁾ übergeführt werden, welches durch Methylierung das dem Antipyrin isomere 1-Phenyl-2,5-dimethyl-3-pyrazolon liefert²⁾. Dieses ist giftig und giebt eine gelbgrüne Nitrosoverbindung.

Lässt man dagegen Halogenalkyl oder β -Halogenbuttersäureester auf die Natriumverbindung des symmetrischen Formylphenylhydrazins des D.R.P. 57 944 in Xylollösung einwirken, so reagiert das Halogen am ursprünglich primären Stickstoff des Phenylhydrazins. Es ist die Formylverbindung des symmetrischen Phenylhydrazidobuttersäureesters entstanden, ein in Wasser, Säure oder Alkali unlösliches, in Alkohol leicht lösliches Oel, das sich beim Destillieren zersetzt. Dieser Ester lässt sich verseifen. Geschieht die Verseifung mit konzentrierter Salzsäure durch 3stündiges Erhitzen auf 100°, so findet gleichzeitig Kondensation zum Pyrazolidonring statt³⁾. Das erhaltene Pyrazolidon ist mit dem aus Crotonsäure (D.R.P. 62 006) dargestellten identisch.

Hieraus, aus dem Dihydromethylphenylpyrazolon, lässt sich das Antipyrin durch gelinde Oxydation mit Eisenchlorid oder Quecksilberoxyd nach dem im Patent Nr. 53 834 niedergelegten Verfahren und darauf folgender Methylierung gewinnen⁴⁾.

Auf dem Umwege einer Carbonsäure des Antipyrins gelangt man zu diesem selbst, wenn man an die Stelle des Acetessigesters die Acetondicarbonsäure treten lässt und die Carboxylgruppe durch Erhitzen abspaltet⁵⁾. Anfangs verwandte man für dieses Verfahren den Acetondicarbonsäureäthylester, der, mit Phenylhydrazin im Verhältnis gleicher Moleküle auf dem Wasserbade erhitzt, sich unter Wasser- und Alkoholaustritt kondensiert. Es entsteht der Methylphenylpyrazoloncarbonsäureäthylester (Methoxychinizincarbonsäureäthylester), in dem die Masse zu weissen, bei 85° schmelzenden Krystallen erstarrt. — Durch Kochen mit Alkalien oder Säuren wird der Ester verseift und man erhält die Carbonsäure in farblosen Krystallen, welche bei 134° schmelzen und beim weiteren Erhitzen Kohlensäure abgeben. Dabei resultiert Methylphenylpyrazolon (Methoxychinizin). — Beim Erhitzen des Methylphenylpyrazoloncarbonsäureesters mit Jodmethyl und Methylalkohol entsteht die Dimethylverbindung, ein in farblosen Blättchen

¹⁾ Darstellung vermittelt β -Halogencrotonsäure. Höchster Farbwerke. D.R.P. 64 444.

²⁾ Lederer. Journ. f. pr. Ch. 45, p. 90.

³⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 74 858.

⁴⁾ Knorr u. Duden, Ber. 25, p. 764.

⁵⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 32 277, Kl. 22.

krystallisierender Körper vom Schmelzpunkt ca. 247° , leicht löslich in kaltem Wasser. Aus diesem Körper erhält man durch Verseifung und Kohlensäureabspaltung das Antipyrin.

Verbessern lässt sich dieses Verfahren nach den Angaben von H. v. Pechmann¹⁾, wenn man anstatt des Esters die Säure verwendet. Doch findet die Kondensation hierbei nur in mineralsaurer Lösung statt²⁾. Die aus Zitronensäure durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure gewonnene, durch Wasser gefällte und abgepresste rohe Acetondicarbonsäure³⁾ wird in der 8fachen Menge Wassers gelöst und mit der dem Gehalt an reiner Acetondicarbonsäure entsprechenden äquimolekularen Menge salzsaurem Phenylhydrazin versetzt. Nach einigen Stunden Stehens bei gewöhnlicher Temperatur ist die Bildung der Methylphenylpyrazoloncarbonsäure vollendet. Man versetzt mit kohlensaurem Natron bis zur beginnenden Trübung und lässt stehen, bis sich die Säure in Krystallen abgeschieden hat. Aus der Mutterlauge kann durch weiteren Sodazusatz noch mehr von der Säure gewonnen werden, so dass die Ausbeute die theoretische ist.

Zur Identifizierung des Antipyrins dienen die Reaktionen mit Eisenchlorid und salpetriger Säure. Zur Prüfung auf seine Reinheit achte man darauf, dass es farblos sei, sich in 2 Teilen Wasser farblos oder nur schwach gelblich löse und dass der Schmelzpunkt nicht unter 110° liege. Es muss frei von anorganischen Substanzen sein, welche man durch Verbrennen des Antipyrins auf dem Platinblech und durch Schwefelwasserstoff nachweist. Fremde organische Beimengungen werden dadurch erkannt, dass man in 2 ccm einer Lösung von 1:100 mit einem Tropfen Eisenchloridlösung die tiefrote Färbung hervorbringt, welche dann durch Zusatz von 10 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure verschwinden muss.

Die volumetrische Bestimmung des Antipyrins kann nach Schuyten¹⁾ durch wässrige Jodlösung ausgeführt werden.

Wirkung des Antipyrins.

Wohl selten hat ein Arzneimittel eine so vielseitige Anwendung gefunden wie das Antipyrin. Als Antipyreticum bringt es bei fieberhaften Erkrankungen in einer Dosis von 1 g etwa die gleiche inten-

¹⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 59126, Kl. 12.

²⁾ H. v. Pechmann, Ber. 17, p. 2542; Höchster Farbwerke D.R.P. 32245, Kl. 22.

³⁾ Chemiker Ztg. 1895, p. 1786. Vergl. Brom- und Jodantipyrin, p. 131.

sive Wirkung hervor wie 1 g Chinin, 1 g Kairin, 0,9 Phenacetin, 0,2 g Thallin und etwa 0,25—0,30 g Antifebrin. Crombie¹⁾ kommt in seinen vergleichenden Untersuchungen über die antipyretische Wirksamkeit des Antipyrins, Antifebrins und Phenacetins zu dem Resultat: „Das Phenacetin erscheint am unschädlichsten, da bei seiner Anwendung niemals das Auftreten subnormaler Temperaturen beobachtet wurde, während nach Antipyrin und Antifebrin zuweilen derartige subnormale Temperaturen zur Beobachtung gelangen. Bezüglich der Schnelligkeit der Wirkung steht das Antipyrin in erster Reihe, dann folgt Antifebrin und endlich Phenacetin. Wahrscheinlich steht die Wirkung im direkten Verhältnis zu der Löslichkeit der Präparate in Wasser. Die Dauer der Wirkung ist am längsten nach Phenacetin-anwendung, die Sicherheit der Wirkung ist dagegen beim Antipyrin am grössten, dann folgt Antifebrin und zuletzt Phenacetin.“

Den Beweis für die Vorzüglichkeit des Antipyrins als Nervinum²⁾ hat Chouppe dadurch erbracht, dass er Tiere strychnisierte und gleichzeitig mit Antipyrin intravenös behandelte. Hierbei blieben die sonst eintretenden Strychninkrämpfe fort. G. Sée war es, der zuerst auf die antineuralgischen Wirkungen des Antipyrins aufmerksam gemacht hat. Es dürfte zwischen Phenacetin und Antipyrin zu entscheiden schwer sein, welches von beiden darin mehr leistet. Dasselbe gilt von seiner Wirksamkeit als Antirheumaticum. Als lokales Anästheticum des Rachens und des Kehlkopfes wird es in 50 % iger Mischung mit Stärkemehl zu Einblasungen benützt. Zur Vermeidung des Reizes wird vorher mit Cocaïn eingepinselt. Im Verein mit Cocaïn wird Antipyrin auch bei Zahnoperationen injiziert und ruft dabei zwar langsamer, aber eine desto länger andauernde Anästhesie hervor³⁾. Zur Betäubung von Schmerzen wird das Antipyrin nach Sée und Fränkel am besten subkutan appliziert. Dadurch gelingt es, eine Analgesie des betreffenden Gliedes, zuweilen auch des der entgegengesetzten Seite herbeizuführen, so dass das Antipyrin in vielen Fällen das Morphium zu ersetzen im stande ist. Fränkel hat es in dieser Weise angewendet bei chronischem und akutem Gelenkrheumatismus, bei den verschiedensten Neuralgieen, Pleurodynieen, bei Nacken-, Lenden-, Muskelrheumatismus, Lumbago, bei sekundären Kreuzschmerzen infolge von Krankheiten der Unterleibsorgane, bei Ischias, Otitis media, Enter-

¹⁾ Ther. Monatsh. 1890, p. 139.

²⁾ Ebenda 1888, p. 453.

³⁾ Ebenda 1888, p. 185.

algieen, Cholelithiasis und Asthma¹⁾. — Gegen die schmerzhaften Wehen in der Entwicklungs- sowie Austreibungsperiode wurde Antipyrin von M. Laget u. a.²⁾ empfohlen. Jedoch sind in dieser Hinsicht auch Stimmen gegen das Antipyrin laut geworden. — Während es sich bei Epilepsie als unwirksam erwiesen hat, finden sich in der Litteratur viele günstige Beurteilungen bei der Behandlung der Chorea durch Antipyrin³⁾. Beim Keuchhusten ist es gelungen, die Krankheitsdauer von 10 auf 1 bis 2 Wochen herabzusetzen⁴⁾. Gegen die Seerkrankheit ist es zwar kein sicher wirkendes Mittel, immerhin aber leistet es mehr als Antifebrin. — M. Panas und G. Sée wollen bei Diabetes nicht nur eine günstige Beeinflussung, sondern sogar vollständige Heilung durch Antipyrin erzielt haben. Dem widersprechen Robin und Worms, welche ihm nur eine suspendierende Wirkung zugestehen, wie sie das Chinin ebenfalls besitzt; eine völlige Heilung wird nicht herbeigeführt⁵⁾. Zudem tritt etwa nach dem siebenten Tage der Antipyrinbehandlung Eiweiss im Harne auf, welches zu ihrer Unterbrechung zwingt. — Endlich hat das Antipyrin sich als blutstillendes Mittel, das zugleich antiseptisch wirkt, bewährt. Als solches wurde es zuerst von Henocque in Pulver- oder Salbenform empfohlen und soll in dieser Beziehung selbst das Eisenchlorid übertreffen, z. B. bei Epistaxis, Metrorrhagie, bei Uterusblutungen, Hämorrhoidalgeschwüren und allen Blutungen aus oberflächlichen Wunden. Innerlich gegen Hämoptoë und bei Lungenblutungen war es von keinem Erfolg⁶⁾.

Den Nebenwirkungen des Antipyrins widmet E. Falk in den „Therapeutischen Monatsheften“⁷⁾ einen grösseren Artikel mit reicher Litteraturangabe.

Im Gegensatz zum Phenacetin sind nach Antipyringebrauch gastrische Erscheinungen häufig. Erbrechen, das namentlich bei Frauen oft eintritt, kann bei manchen Personen stundenlang anhalten und den Fortgebrauch des Mittels zur Unmöglichkeit machen. Dabei ist es gleichgiltig, ob die Applikation per os oder per klysma erfolgt ist. Uebelkeit und Brechreiz, ja selbst Magenkatarrh hat Hess auch nach

¹⁾ Ther. Monatsh. 1888, p. 453.

²⁾ Ebenda 1889, p. 276; 1890, p. 56; 1891, p. 29.

³⁾ Ebenda 1890, p. 46.

⁴⁾ Ebenda 1888, p. 460; 1890, p. 363.

⁵⁾ Ebenda 1889, p. 412.

⁶⁾ Ebenda 1888, p. 247, 331; 1889, p. 879.

⁷⁾ Ebenda 1890, p. 97 u. 151.

subkutaner Anwendung beobachtet, sodass diese Erscheinungen nicht auf lokaler Einwirkung beruhen. Nicht selten seien auch Magendruck oder brennender Schmerz in der Magengegend. — Bei Fiebernden erfolgt der Temperaturabfall allmählich bei mässiger Schweisssekretion, die, mit Ausnahme von Phthisikern, gewöhnlich nicht lästig empfunden wird. Beim Wiederaufstieg tritt Frösteln, selten Schüttelfrost ein. Bei manchen Individuen kommt es selbst bei kleinen Gaben zu subnormaler Temperatur. Während der Apyrexie tritt häufig grosse Mattigkeit ein, die sich bis zum Kollaps steigern kann, namentlich bei Typhösen und bei Kindern. Nach längerem Fortgebrauch und meist nur nach grösseren Dosen erfolgt statt erhoffter Euphorie Kopfschmerz, Schwindel, Augenflimmern, Apathie, vorübergehende Bewusstlosigkeit, Benommenheit, allgemeine Hinfälligkeit und Neigung zum Schlaf, häufiges Gähnen, Somnolenz mit unfreiwilligem Urinabgang, Coma mit Konvulsionen, cerebrale Depression mit Ohnmachten, Gedächtnisschwund und Gedankenverwirrung, sogar Epilepsie. In anderen Fällen wird durch Antipyrin ein Erregungszustand hervorgerufen, der als Angst, Schreckhaftigkeit oder Rausch in Erscheinung tritt und sich bis zu Delirien steigern kann. Bei lange fortgesetztem Gebrauch scheint Antipyrin zum Auftreten von Blutungen zu disponieren. Bei besonderer Empfindlichkeit sind als aussergewöhnliche Symptome Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Metallgeschmack, vorübergehende Amaurose und Parästhesien in den Händen genannt.

Verschiedenartige Exantheme entwickeln sich nach Sara Welt bei Männern zu 9,6 %, bei Frauen zu 11,6 % der Fälle. Auch Cyanose fehlt nicht unter den Nebenwirkungen. Heftiges Niesen und Thränen der Augen sind relativ häufig.

Ueber die Umwandlungen, welche das Antipyrin im Organismus erfährt, ist etwas Sicheres nicht bekannt.

Arzneimittel, welche nicht mit Antipyrin zusammen verordnet werden dürfen, finden sich in den „Therapeutischen Monatsheften“ 1891 p. 508 aufgezählt.

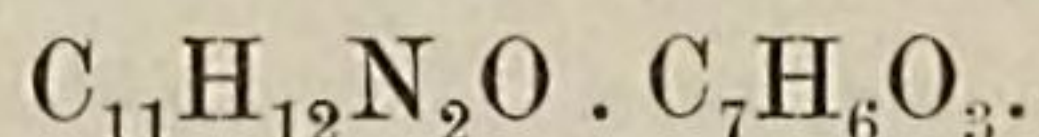
Da das Antipyrin in Wasser leicht löslich ist, so lag keine Veranlassung vor, Salze davon in den Handel zu bringen. Sind solche hergestellt, so geschah es stets mit derartigen Säuren, welche selbst physiologische Eigenschaften besitzen, so dass eine gepaarte Wirkung zu erwarten war.

Tussol, mandelsaures Antipyrin $C_{11}H_{12}N_2O \cdot C_8H_8O_3$.

Es wird durch Vermischen von Antipyrin und Mandelsäure im molekularen Verhältnis erhalten und ist ein fast in allen Lösungs-

mitteln leicht lösliches Salz, welches gelöst, sich erst nach Verdunstung des Lösungsmittels alls langsam erstarrendes Oel abscheidet. Der Schmelzpunkt liegt bei 52°. — Es besitzt bei bitterem Geschmack die schwach narkotische Wirkung der Mandelsäure und zugleich die antithermische des Antipyrins. Seine Anwendung ist namentlich beim Keuchhusten indiziert, wo es einen Abfall der Zahl und der Heftigkeit der Anfälle veranlasst und auch die durchschnittliche Dauer des Krankheitsprozesses abzukürzen scheint ¹⁾).

Salipyrin, salicylsaures Antipyrin, Salazolon, Salipyrzolin



Antipyrin mit salicylsaurem Natrium, trocken gemischt, können, wie vom chemischen Standpunkte leicht einzusehen ist, eine chemische Umsetzung nicht erfahren. Eine Verflüssigung des Gemisches erfolgt erst, wenn es in feuchter Luft gehalten wird, wie Spica nachwies. Das Antipyrinsalicylat ist in Wasser schwerer löslich als das Antipyrin. Wird daher einer verdünnten, siedend heissen, wässerigen Antipyrinlösung eine molekulare Menge von Natriumsalicylat in kleinen Portionen hinzugefügt, so krystallisiert beim Erkalten Antipyrinsalicylat aus. Nach Scholvien werden molekulare Mengen von Antipyrin und Salicylsäure ohne oder mit wenig Wasser auf dem Dampfbade erhitzt. Es entsteht ein Oel, das beim Erkalten erstarrt und aus Alkohol umkrystallisiert wird. In schönen Krystallen wird das Salz ferner erhalten, wenn eine wässerige Antipyrinlösung mit einer ätherischen Salicylsäurelösung durchgeschüttelt wird, ebenso durch Mischen nicht zu konzentrierter Lösungen von Antipyrin in Chloroform und von Salicylsäure in Aether.

Das von J. D. Riedel-Berlin unter dem Namen Salipyrin in den Handel gebrachte Antipyrinsalicylat stellt nach Scholvien ²⁾ ein weisses, grobkrystallinisches, geruchloses Pulver dar von nicht unangenehmem, etwas herbsüsslichem Geschmack. Aus Alkohol krystallisiert es in sechsseitigen Tafeln vom Schmelzpunkt 91,5°. Dieselben lösen sich in etwa 200 Teilen Wasser von 15° oder in 25 Teilen siedendem Wasser. Die Lösungen röten Lackmuspapier. In Chloroform ist es leicht löslich, in Alkohol und Aether ziemlich, in Schwefelwasserstoff nur wenig löslich.

Für die Prüfung des Salipyrins wird folgende Methode an-

¹⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1895, p. 861.

²⁾ Pharm. Ztg. 1890, Nr. 50 u. 51.

gegeben: Eine abgewogene Menge wird im Scheidetrichter in Wasser gelöst, die Lösung mit einer gemessenen Menge Doppelt-Natronlauge im Ueberschuss versetzt und das ausgeschiedene Antipyrin mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroformauszug wird im gewogenen Schälchen verdampft und das Gewicht des hinterbleibenden Antipyrins sowie dessen Schmelzpunkt, welcher bei 113° liegen muss, bestimmt. Die im Scheidetrichter zurückgebliebene Natriumsalicylatlösung wird mit Schwefelsäure titriert, die Salicylsäure mit Aether ausgeschüttelt und nach Verdunstung des ätherischen Auszuges der Schmelzpunkt der erhaltenen Salicylsäure bestimmt. Derselbe muss bei 155° liegen. Es müssen 57,7 % Antipyrin und 43,3 % Salicylsäure erhalten werden.

Das Salipyrin vereinigt die Wirkungen von Salicylsäure und Antipyrin. Bei Fiebernden setzt es die Temperatur herab, es ist ein brauchbares Antineuralgicum und Antirheumaticum, das sich sowohl bei akuter als chronischer Arthritis bewährt hat. In der Influenza-epidemie hat es das Antipyrin vorzüglich ersetzt.

Resalgin, Resorcylalgin, β -resorcylsaures Antipyrin, wird durch Eintragen von 1 Molekül β -Resorcylsäure in eine konzentrierte, wässrige Lösung von 2 Molekülen Antipyrin gewonnen. Das ausfallende, erstarrende Oel wird aus Alkohol umkrystallisiert. Farb- und geruchlose Krystalle von süsslichsaurem Geschmack, welche bei $110,5^{\circ}$ schmelzen, in 150 Teilen kalten, 20 Teilen siedenden Wassers und leicht in Alkohol löslich sind. Das Präparat scheint mehr Antisepticum als Antipyreticum zu sein.

Ferripyrin $\text{Fe}_2\text{Cl}_6 \cdot 3(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O})$.

Eine Verbindung von 1 Molekül Eisenchlorid mit 3 Molekülen Antipyrin wurde von den Höchster Farbwerken auf Veranlassung von Witkowsky unter dem Namen Ferripyrin und von der chemischen Fabrik Knoll & Co., Ludwigshafen, auf Veranlassung von Cubasch unter dem Namen Ferropyrin hergestellt. Sie bildet ein dunkelrotes, krystallinisches, im gepulverten Zustande orangerotes Pulver, welches sich in 5 Teilen Wasser von 24° und in 9 Teilen Wasser von 100° mit dunkelroter Farbe löst. Eine kalt gesättigte Lösung scheidet daher beim Erwärmen Ferripyrin in roten Blättchen ab. Die Lösung schmeckt leicht adstringierend, besitzt aber selbst in grösserer Konzentration keine Aetzwirkung.

Cubasch¹⁾ hat es als Eisenpräparat bei chlorotischen und anämischen Personen angewendet und hebt seine günstige Wirkung auch

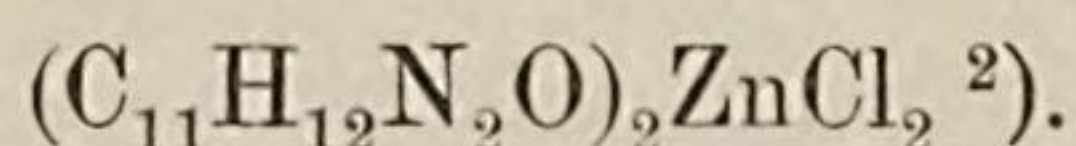
¹⁾ Wien. med. Presse 1895, Nr. 7.

auf die jene Zustände begleitenden Kopfschmerzen, Gastralgieen und Neuralgieen hervor.

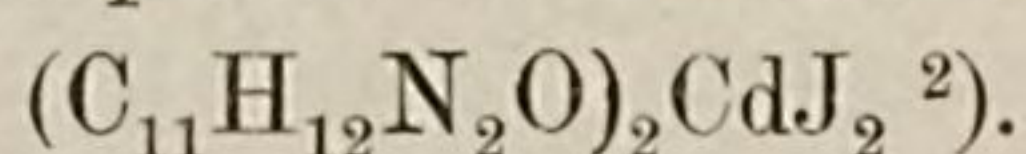
Als adstringierendes, schmerzstillendes Hämostaticum lässt es sich in Pulverform oder in Lösung (bis 16 %ig) verwenden. Es hat vor dem Eisenchlorid den Vorteil, dass es, wie gesagt, selbst konzentriert angewendet, nicht ätzend wirkt. Daher ist es bei Magenblutungen und allen Genitalblutungen indiziert. Wegen seiner adstringierenden und zugleich antiseptischen Wirkung ist es auch bei Gonorrhöe zu Injektionen angewendet worden. Trotz der gepriesenen guten Eigenschaften scheint es eine verbreitete Anwendung noch nicht gefunden zu haben.

Die von P. Hartmann in Heidenheim hergestellte Ferripyrinwatte enthält 18 % Ferripyrin¹⁾.

Mit Chlorzink gibt Antipyrin einen zähen Niederschlag, der sich beim Trocknen in glänzende Schuppen verwandelt. Diese besitzen den Schmelzpunkt 156° (uncorr.) und die Zusammensetzung



Ebenso entsteht mit Cadmiumjodid ein weisser, pulveriger Niederschlag vom Schmelzpunkt 132° und der Zusammensetzung



Phenopyrin. Verbindung von Phenol und Antipyrin.

Picropyrin. Pikrat des Antipyrins.

Resopyrin

ist eine Verbindung gleicher Moleküle Antipyrin und Resorcin. Die Angaben, die Roux und Barbey über die physikalischen Eigenschaften des Körpers machen, weichen von einander ab³⁾. Im übrigen beansprucht das Resopyrin wohl kaum ein grosses therapeutisches Interesse.

Pyrogallopyrin, aus Antipyrin und Pyrogallol.

Naphtopyrin, β -Naphtol-Antipyrin, welches durch Zusammenreiben gleicher Moleküle β -Naphtol und Antipyrin als zähe Masse erhalten wird.

Migränin⁴⁾ ist ein Gemisch von 85 Teilen Antipyrin, 9 Coffein und 6 Teilen Zitronensäure. Der Zusatz von zitronensaurem Coffein soll die Herzwirkung des Antipyrins aufheben. Es bildet ein weisses, krystallinisches Pulver und wurde von Overlach⁵⁾ gegen Migräne in

¹⁾ Litteratur über Ferripyrin. Ther. Monatsh. 1896, p. 296.

²⁾ Schuyten, Chem. Ztg. 1895, p. 1421.

³⁾ Pharm. Ztg. 1891, p. 186 u. 222.

⁴⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 26429.

⁵⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 47 u. 93.

Dosen von 1,1 g empfohlen. Einspruch gegen eine derartige feste Dosierung unter Einführung eines neuen Namens in den „Therapeutischen Monatsheften“ 1894 p. 190.

Antihemicranin. Gemisch von 1 Teil Antipyrin, 1 Teil Coffein und 2 Teilen Zucker.

Bromopyrin. Gemisch von Antipyrin, Coffein und Natriumbromid; oder vielleicht auch Monobromantipyrin $C_{11}H_{11}BrN_2O$.

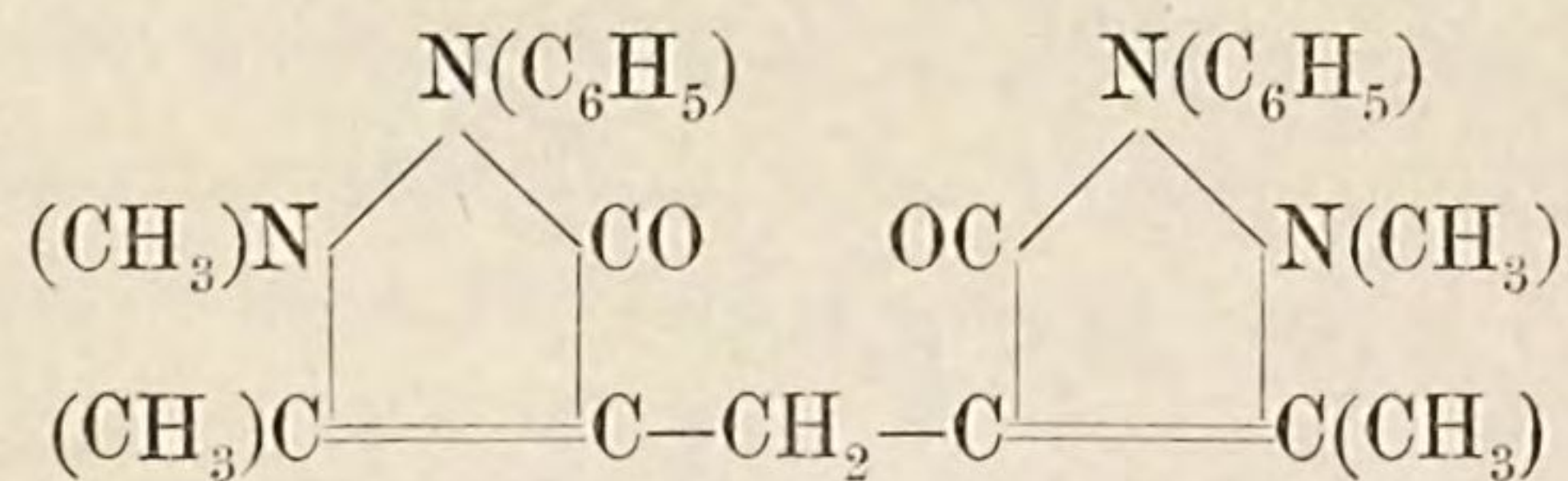
Anilipyrin ist eine Schmelze von 1 Teil Antifebrin und 2 Teilen Antipyrin.

Cocapyrin. Eine Mischung von 2 g Antipyrin und 0,02 g Cocaïnchlorhydrat. Anwendung gegen Halsschmerz in Pastillen, welche 0,2 g Antipyrin und 0,002 Cocaïn hydrochl. enthalten ¹⁾.

Pelagin. Lösung von Antipyrin, Cocaïn und Coffein in Aether.

Chinopyrin. Gemisch von Antipyrin und Chininchlorhydrat.

Formopyrin, Methylendiantipyrin, entsteht bei der Einwirkung von 1 Molekül Formaldehyd auf 2 Moleküle Antipyrin (F. Stolz).



Der Körper bildet farblose, bei 155—156° schmelzende Krystalle, die in kaltem Wasser, Aether und Petroläther unlöslich, wenig löslich in siedendem Wasser, leicht löslich in Chloroform, Alkohol und Essigsäure sind.

Die physiologischen Untersuchungen des Körpers sind noch nicht abgeschlossen. Sein Tetrabromderivat ist das Salubrol (Schuftan), ein fast geruchloses, gelbliches Jodoformersatzmittel ²⁾.

Zwei Verbindungen von Antipyrin mit Chloralhydrat sind von Béhal und Choay beschrieben.

1. Monochloralantipyrin, Hypnal, $C_{11}H_{12}N_2O \cdot \text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ wird erhalten, wenn man 188 Teile Antipyrin mit 165,5 Teilen Chloralhydrat bis zur Verflüssigung zusammenreibt, das Produkt in heissem Wasser löst und in der Kälte umkrystallisieren lässt. Farblose, oktaëdrische Krystalle vom Schmelzpunkt 67—68°, welche in etwa 15 Teilen Wasser löslich sind. — Diese von Bardet Hypnal genannte Verbindung besitzt im allgemeinen die Wirksamkeit des Chloralhydrats. Maximaldosis 3 g; 6 g pro die.

¹⁾ Pharm. Ztg. 1895, Nr. 82.

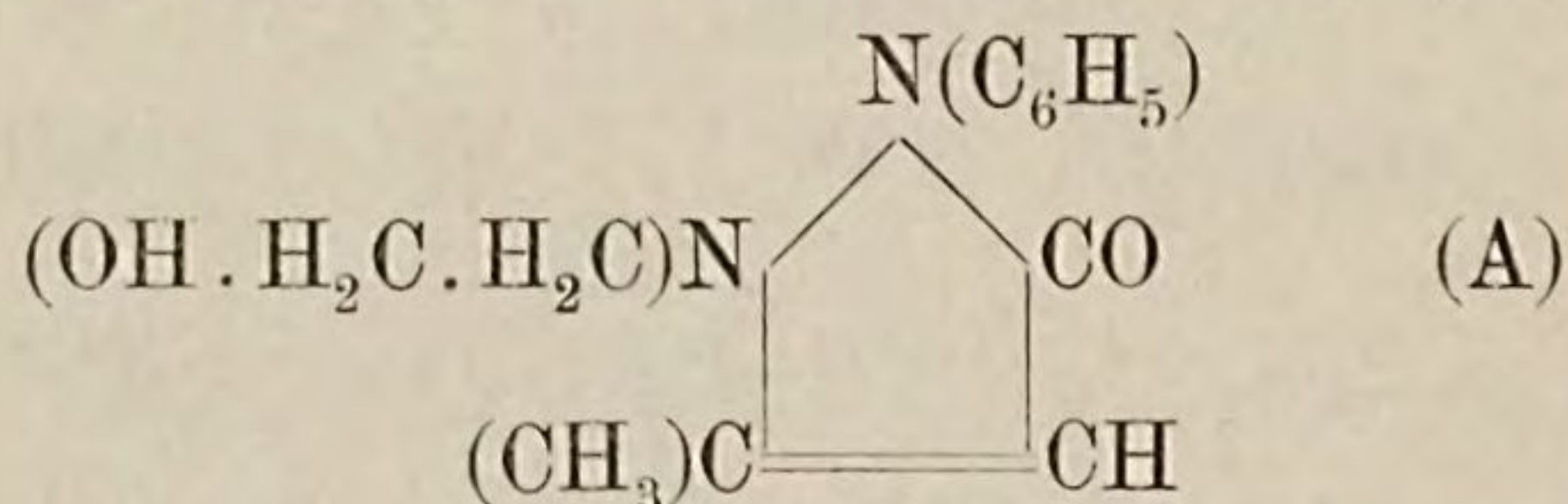
²⁾ Ebenda 1897, p. 55 (Aufrecht).

2. Bichloralantipyrin $C_{11}H_{12}N_2O + 2[CCl_3CH(OH)_2]$ wird ebenso aus 94 Teilen Antipyrin und 165,5 Teilen Chloralhydrat hergestellt. In Wasser lösliche Krystalle von der gleichen Wirkung wie das Monochloralantipyrin.

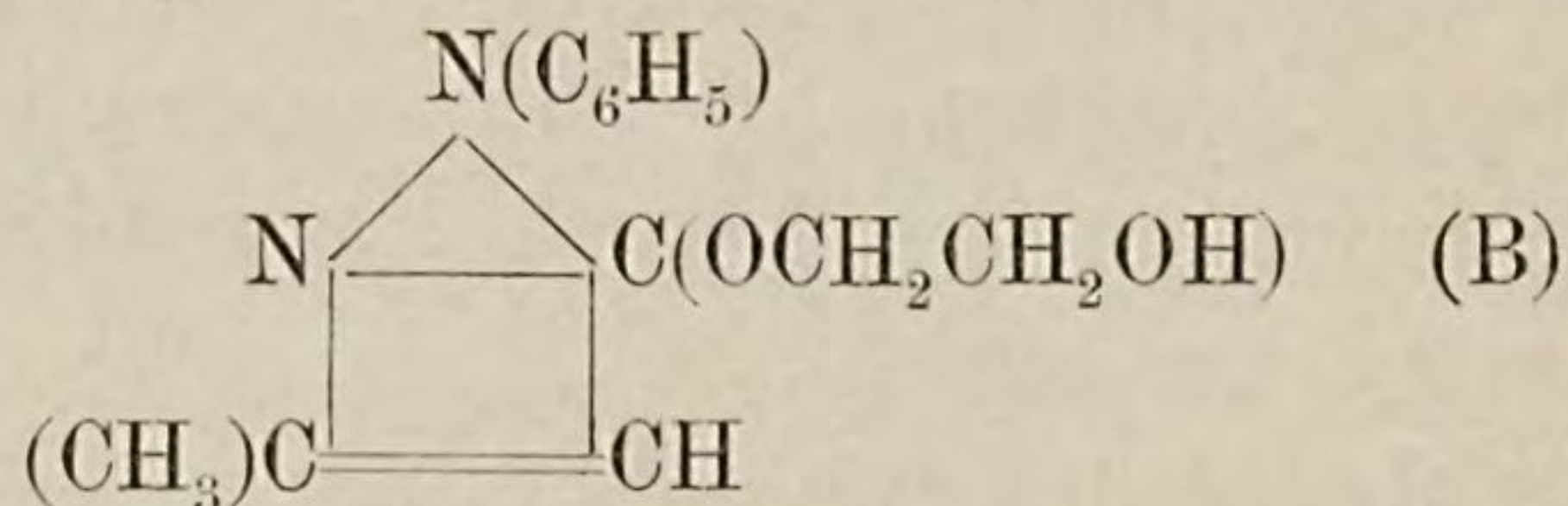
Dehydrotrichloraldehydphenyldimethylpyrazolon $C_{13}H_{13}N_2O_2Cl_3$ wurde von L. Reuter¹⁾ durch Zusammenschmelzen gleicher Moleküle Antipyrin und Chloralhydrat bei einer Temperatur von 100—110° erhalten. Hierbei tritt Wasser aus, und nach dem Erkalten erstarrt die Flüssigkeit allmählich zu einem Krystallbrei, der aus Alkohol umkrystallisiert wird. — Farblose, geschmacklose, in Wasser unlösliche Krystalle vom Schmelzpunkt 186—187°. Wirkt schlaferzeugend, hat indessen kaum Eingang in die Therapie gefunden.

1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-5-pyrazolon¹⁾ wird durch Aethylierung des 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolons mit Jodäthyl erhalten. Es hat den Schmelzpunkt 71—72,5°.

1-Phenyl-2-oxäthyl-3-methyl-5-pyrazolon



Wurde von Knorr²⁾ hergestellt, indem er auf das Phenylmethylpyrazolon an Stelle des Jodmethyls Aethylenchlorhydrin einwirken liess und zwar bei Gegenwart von Natronlauge oder Natriumäthylat. Hierbei entstehen zwei Körper, das 1-Phenyl-2-oxäthyl-3-methyl-5-pyrazolon (A) und ein Körper (B) von der Zusammensetzung:



Zur Darstellung werden 23 Teile Natrium in 300 Teilen Alkohol gelöst und dazu 174 Teile 1-Phenyl-3-Methylpyrazolon und 80 Teile Aethylenchlorhydrin hinzugefügt. Wenn nach mehrstündigem Erhitzen die alkalische Reaktion geschwunden ist, wird der Alkohol abdestilliert und das hinterbleibende rote Oel mit $\frac{1}{2}$ l Wasser und $1\frac{1}{2}$ l Aether kräftig durchgeschüttelt. Es enthält dann die ätherische Lösung

¹⁾ Pharm. Ztg. 1890, p. 174.

²⁾ Dissert. Aldrich. Jena 1892.

³⁾ D.R.P. 74912.

ca. 72 Teile der Base B und die wässrige Schicht ca. 122 Teile der Base A gelöst.

Die Base A wird in Form ihres ferrocyanwasserstoffsäuren Salzes durch Zusatz von Salzsäure und gelbem Blutlaugensalz isoliert. Aus dem durch Natronlauge (1 : 3) zersetzten Salze wird die ölige Base durch Ausschütteln mit Chloroform gewonnen. Diese, das 1-Phenyl-2-oxäthyl-3-methyl-5-pyrazolon, bildet, aus Toluol umkrystallisiert, Krystalle vom Schmelzpunkt 143° . Seine physikalischen und chemischen Eigenschaften sind denjenigen des Antipyrins ähnlich. Es ist ausserordentlich leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, schwer löslich in Aether, Ligroin und kaltem Toluol.

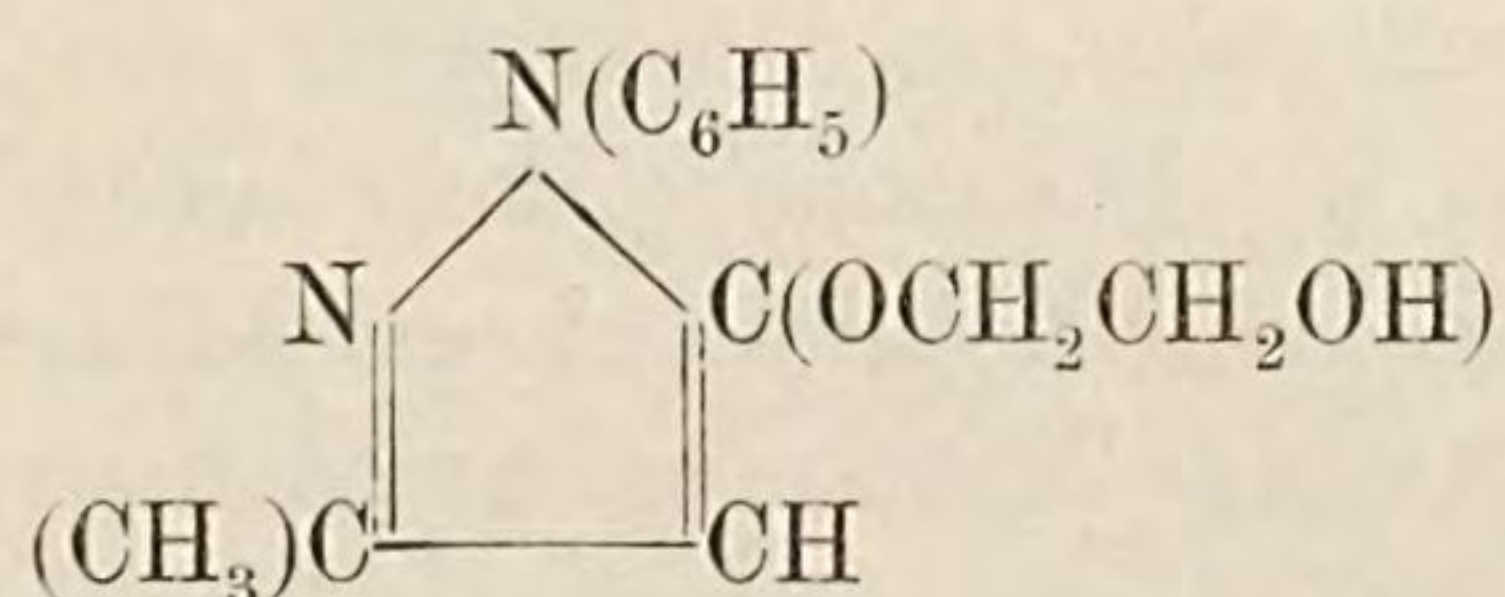
Es bildet ein ferrocyanwasserstoffsäures Salz von der Zusammensetzung $(C_{12}H_{14}N_2O_2)_2 \cdot H_4Fe(CN)_6$, ein Platindoppelsalz, welches in orangeroten Nadeln vom Schmelzpunkt 176° (unscharf) und ein Pikrat, welches in gelben Nadelchen vom Schmelzpunkt $114-115^{\circ}$ (unscharf) krystallisiert. Wie das Antipyrin liefert es eine Nitrosoverbindung, welches ich bei 173° zersetzt, und deren Lösungen grüne Farbe besitzen.

Der Alkoholcharakter tritt deutlich bei Behandlung mit Essigsäureanhydrid oder Benzoylchlorid hervor.

Der Essigester kann aus Toluol umkrystallisiert werden, schmilzt bei $114-116^{\circ}$, ist leicht löslich in Wasser und Alkohol und schwer löslich in Aether.

Der Benzoëster schmilzt bei 162° .

Die Base B¹⁾ krystallisiert mit einem Molekül Wasser in Nadeln von dem Schmelzpunkt $62-63^{\circ}$. Sie ist unlöslich in Natronlauge, leicht löslich in Säuren und besitzt eine der Phenolformel entsprechende Zusammensetzung



ist also ein 1-Phenyl-3-methyl-5-oxäthoxypyrazol. — Das Salicylat schmilzt bei $55-56^{\circ}$, das Chloroplatinat bei $182-183^{\circ}$.

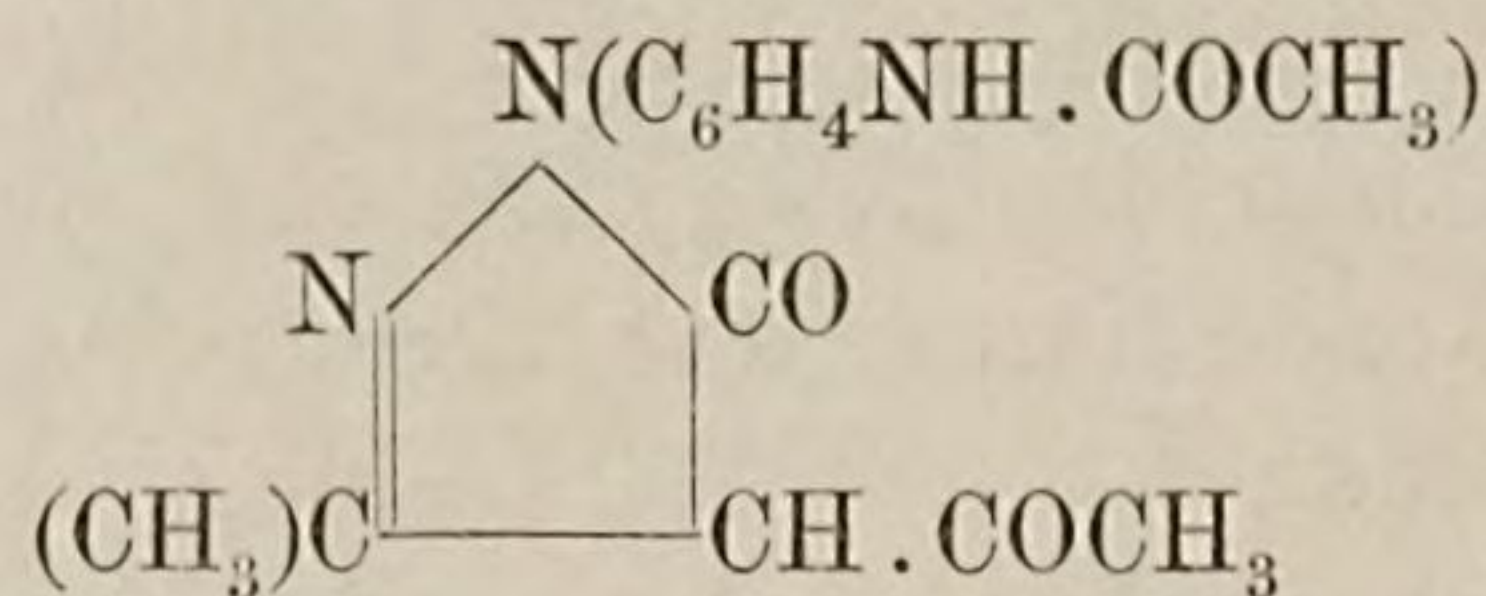
Mit der Entdeckung des Acetanilids und des Acet-p-Phenetidins als antipyretisch wirkende Körper war für das Antipyrin die Richtung angegeben, welcher man bei der Herstellung weiterer Derivate desselben zu folgen hatte. War doch das Antipyrin im Besitze eines

²⁾ D.R.P. 66610.

Benzolkernes, aus dem man ein durch Pyrazolon substituiertes Antifebrin dadurch herstellen konnte, dass man in das Phenyl die Acetamidogruppe einführte. Andererseits liess sich das Antipyrin schon als ein Anilinderivat auffassen, das durch Einführung von Oxäthyl in Parastellung zum Stickstoff zu einem p-Phenetidinkörper umgewandelt werden konnte.

Im Sinne der ersteren Ueberlegung nitrierten die Höchster Farbwerke das Phenylmethylpyrazolon, um es später zu reduzieren und acetylieren, und gelangten zu einem Nitrokörper, der sich von dem Knorrschen¹⁾ unterschied. Während letzterer, gemäss seiner Bildung durch Oxydation von Nitrosophenylmethylpyrazolon, die Nitrogruppe in 4-Stellung des Pyrazolonringes hat, ist es unzweifelhaft, dass sie bei dem neuen Körper in den Benzolkern eingetreten ist.

Zu dem neuen Nitrokörper gelangt man nach dem D.R.P. Nr. 61 794 in der Weise, dass man 17,4 Teile Phenylmethylpyrazolon in der fünffachen Menge Schwefelsäuremonohydrat löst und zu der Lösung unter Kühlung 18,9 Teile einer Mischung von 2 Teilen 83—84 % iger Salpetersäure und 3 Teilen Monohydrat zufließen lässt. Bei späterem Eingiessen in Eiswasser fällt ein gelber Niederschlag aus, der aus Alkohol umkrystallisiert werden kann. Der Körper schmilzt ungenau unter Zersetzung bei 218°, ist schwer löslich in Wasser und Alkohol, löslich in Sodalösung. — Das durch Zinn und Salzsäure entstehende Amidophenylmethylpyrazolon bildet ein in feinen Nadeln krystallisierendes Chlorhydrat, welches durch Lösen in Wasser und Fällen mit konzentrierter Salzsäure gereinigt werden kann. — Durch 6stündiges Kochen am Rückflusskühler von 10 Teilen dieses Chlorhydrats mit 10 Teilen entwässertem Natriumacetat und 50 Teilen Essigsäureanhydrid entsteht ein Diacetylderivat. Nach Bildung desselben verjagt man die Essigsäure und kocht den Rückstand mit Wasser aus. Die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Krystalle werden mit Hilfe von Tierkohle aus Wasser umkrystallisiert, zuletzt in heissem Eisessig gelöst und mit Wasser ausgespritzt. So erhält man ein Acetylamidopyrazolon von der wahrscheinlichen Konstitution

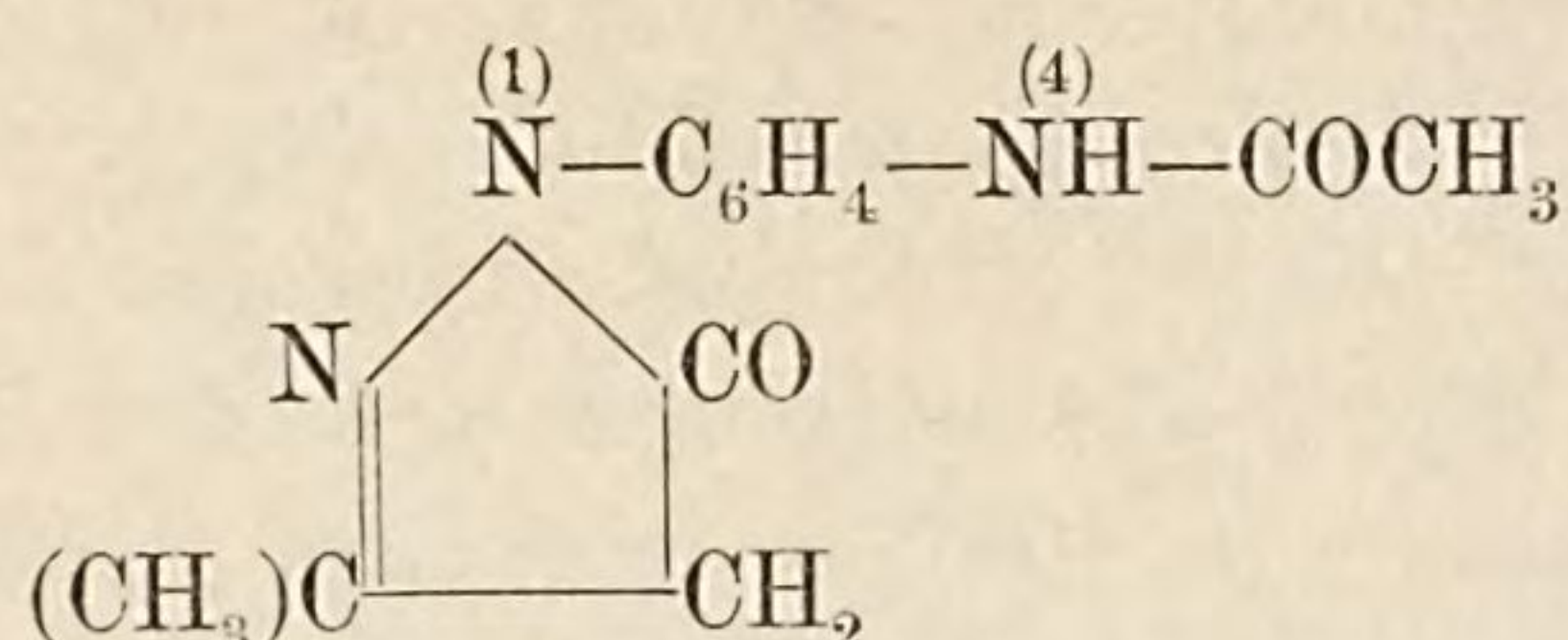


in Blättchen krystallisiert.

¹⁾ Ann. 238, p. 137.

Es schmilzt, rasch erhitzt, unter vorherigem Sintern bei 220° und ist in Wasser schwer, in Alkohol und Eisessig leicht löslich.

Ein 1,p-Acetamidophenyl-3-methyl-5-pyrazolon



muss seiner Bildungsweise nach entstanden sein, wenn man das p-Acetylamidophenylhydrazin des D.R.P. Nr. 80843 mit Acetessigester kondensiert. Werden diese Materialien für sich oder in alkoholischer oder in alkoholisch-ätherischer Lösung im Destillierkolben miteinander erhitzt, so entstehen, je nachdem, ob man genau gleiche Moleküle¹⁾ oder ob man einen Ueberschuss²⁾ von Acetessigester in Reaktion treten lässt, zwei verschiedene Produkte.

Die Kondensation erfolgt erst bei erhöhter Temperatur. Man verfährt in der Weise, dass man von dem in Alkohol gelösten Ausgangsmaterial den Alkohol abdestilliert. Bei ca. 150° beginnt dann die Reaktion, wobei erneute Mengen Alkohol und Wasser übergehen. — Ist ein Ueberschuss von Acetessigester angewendet, so setzt man das Erhitzen fort und destilliert noch einen Teil desselben ab, bis der Kolbeninhalt plötzlich zu einer gelben Masse erstarrt. Diese liefert beim Umkrystallisieren aus heissem Alkohol das bei 280° (uncorr.) schmelzende, in Alkohol und heissem Wasser schwer lösliche Kondensationsprodukt in gelblichweissen Nadeln. — Durch Erhitzen mit Mineralsäuren wird die Acetylgruppe abgespalten. Bei Anwendung von Salzsäure wird hierbei das in Wasser äusserst leicht lösliche salzsaure Amidophenylmethylpyrazolon erhalten. — Mit der gleichen Menge Natriumacetat und der 10fachen Menge Essigsäureanhydrid einige Stunden am Rückflusskühler erhitzt, das Produkt in Wasser gegossen und aus heissem Alkohol umkrystallisiert, liefert es ein bei 180° schmelzendes, weisse Nadeln bildendes Diacetylamidophenylmethylpyrazolon. Dieses ist verschieden von dem oben erwähnten Diacetylkörper des Patentes 61794, welcher in Blättchen vom Schmelzpunkt 220° krystallisiert²⁾.

¹⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 92990.

²⁾ J. D. Riedel, D.R.P. 85883.

Kondensiert man nach dem Verfahren des D.R.P. 85 883 Methylacetessigester mit p-Acetylamidophenylhydrazin, so entsteht ein bei 270° schmelzendes Pyrazolon.

Kondensiert man aber genau gleiche Moleküle von Acetessigester und p-Acetylamidophenylhydrazin in alkoholisch-ätherischer Lösung, so wird an Stelle des bei 280° schmelzenden Produktes ein Körper erhalten, der bei 197° schmilzt. Derselbe kann auch gewonnen werden, wenn man 100 Teile salzsaures p-Acetylamidophenylhydrazin in 1000 Teilen Wasser von 40° löst und dazu 8,5 Teile Schwefelsäure und 65 Teile Acetessigester giebt. Nach 2—3stündigem Rühren scheidet sich der grösste Teil des Pyrazolons als krystallinisches Pulver ab. Stumpft man die freie Säure der nach Abfiltrieren erhaltenen Mutterlauge ab, so kann man noch mehr von dem Körper erzielen, jedoch ist er dann durch einen anderen, wahrscheinlich durch das 1,p-Acetylamidophenyl-3-methyl-5-athoxypyrazol verunreinigt. Letzteres ist in kaltem Chloroform leicht löslich, in Sodalösung aber unlöslich. Durch dieses Verhalten lassen sich beide Körper leicht von einander trennen¹⁾.

Das so erhaltene 1,p-Acetylamidophenyl-3-methyl-5-pyrazolon bildet aus verdünntem Alkohol feine Nadeln, welche bei 197° schmelzen. Es ist in Säuren und Alkalien leicht löslich, in kaltem Wasser schwer, leichter in heissem, wie auch in Alkohol löslich. Mit salpetriger Säure entsteht eine rote Isonitrosoverbindung. Durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure wird das Chlorhydrat des 1,p-Amidophenyl-3-methyl-5-pyrazolons gebildet, dessen freie Base bei 161° schmilzt.

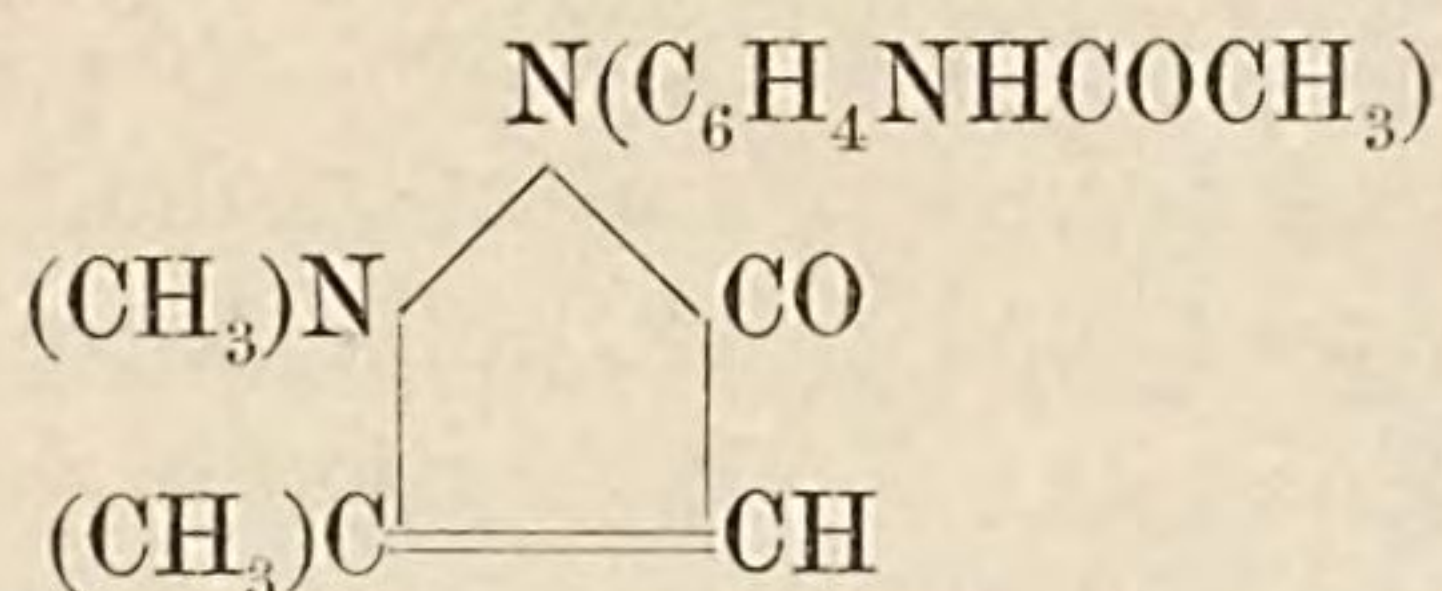
Wird diese oder auch ihr Monoacetylabbkömmling mit Essigsäureanhydrid ohne Zusatz von Natriumacetat gekocht, so erhält man auch ein Diacetylamidopyrazolon, welches aber von den beiden oben beschriebenen wieder verschieden ist. Das hier entstandene bildet aus Alkohol Blättchen vom Schmelzpunkt 160—161°, jene schmolzen bei 220° und bei 180°. Die Konstitution dieses neuen Diacetylderivates ist die eines 1,p-Acetylamidophenyl-3-methyl-5-acetoxypyrazols; es leitet sich also wieder von der Phenolformel des Pyrazolons ab. Beim Methylieren geht es glatt in p-Acetylamidoantipyrin über.

Die Methylierung wird vollzogen, indem man 50 Teile des Diacetylproduktes vom Schmelzpunkt 160—161° mit 25 Teilen Jodmethyl und 100 Teilen Benzol 12 Stunden lang auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten sind zwei Schichten entstanden, von denen die

¹⁾ D.R.P. 92990.

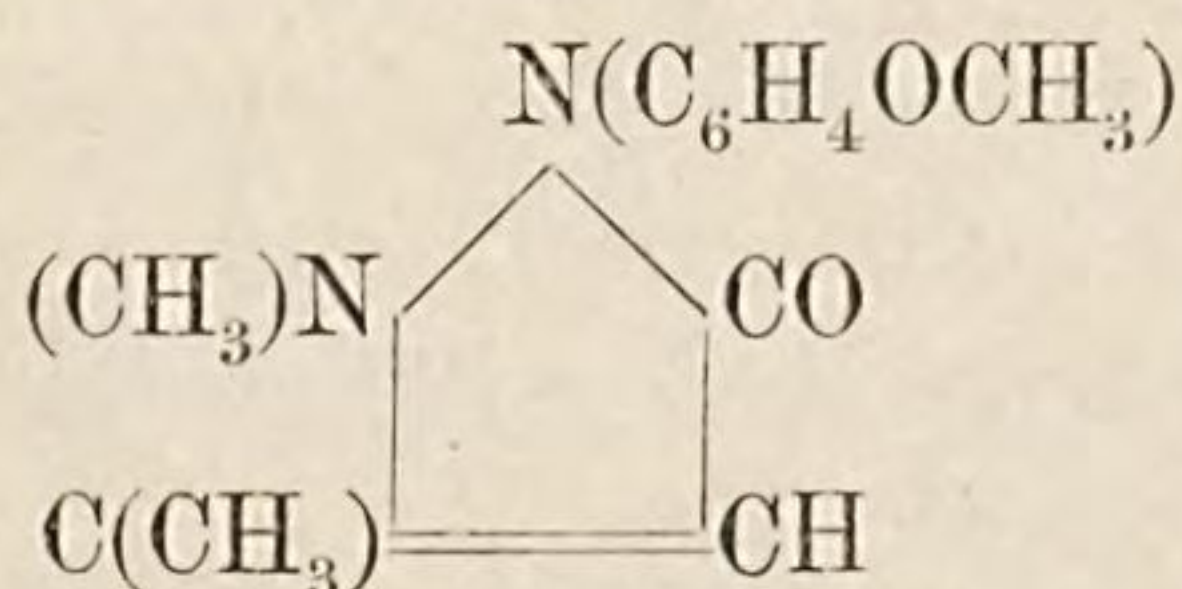
untere aus dem methylierten Produkt besteht. Das Benzol wird abgegossen, der Rückstand in Wasser unter Zusatz von Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion gelöst, filtriert und mit Chloroform ausgeschüttelt.

Das so erhaltene p-Acetylamidoantipyrin



schmilzt bei 221° , nachdem es aus Wasser umkrystallisiert ist. Es ist darin reichlich, in Alkohol und Chloroform leicht, und schwer in Benzol löslich. Mit salpetriger Säure liefert es ein grünes Acetylamidonitrosoantipyrin. — Mit konzentrierter Salzsäure verseift und die Base in Freiheit gesetzt, erhält man das p-Amidoantipyrin als einen bei 210° schmelzenden Körper, der in Wasser, Alkohol und Chloroform leicht, in Benzol schwer löslich ist. Eine grüne Nitroverbindung liefert er nicht. Als Amidokörper kondensiert er sich leicht mit Benzaldehyd und Salicylaldehyd.

p-Methoxyantipyrin, 1,p-Methoxyphenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon



Die p-Alkyloxyverbindungen des Antipyrins verdanken, wie schon oben angedeutet, ihre Entstehung dem Resultate, welches die vergleichende Betrachtung zwischen den Derivaten des Anilins und denjenigen des p-Amidophenols ergeben hatte. Das Antipyrin kann als Abkömmling des Anilins aufgefasst werden, und wie die Nebenwirkungen des Antifebrins im Phenacetin auf ein Mindestmass herabgedrückt waren, so war anzunehmen, dass die Nebenwirkungen des Antipyrins sich bedeutend verringern lassen müssten, wenn man zur Herstellung an Stelle des Phenylhydrazins ein p-Alkyloxyphenylhydrazin als Ausgangsmaterial verwendete. Die so erhaltenen Verbindungen zeigen bei etwas geringerer Löslichkeit, wie sie das Antipyrin besitzt, hervorragende antipyretische und antineuralgische Wirkungen.

Das p-Methoxyantipyrin entsteht nach dem Patent 69 930 ¹⁾

¹⁾ Erloschen.

von J. D. Riedel. Beim Zusammenbringen des p-Methoxyphenylhydrazins mit Acetessigester und darauf folgendem Erwärmen auf dem Wasserbade erhält man das p-Methoxyphenylmethylpyrazolon. Dasselbe bildet, aus Wasser umkrystallisiert, feine, farblose Nadelchen vom Schmelzpunkt 138° , leicht in Alkohol und Benzol, schwer in Wasser und in Aether löslich. Es löst sich in Säuren und Alkalien, und fällt beim Neutralisieren dieser Lösungen wieder aus. Mit salpetriger Säure entsteht eine feste, gelbe Nitroverbindung, welche in Aether leicht löslich ist. — Beim Erhitzen mit Methyljodid und Methylalkohol im geschlossenen Gefäss bei $100\text{--}120^{\circ}$ wird es glatt methyliert.

Das 1,p-Methoxyphenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon oder p-Methoxyantipyrin bildet bei 82° schmelzende Krystalle, welche sich leicht in Wasser, Alkohol und Chloroform, weniger leicht in Aether und Benzin lösen. Seine wässrige Lösung gibt mit salpetriger Säure eine intensiv grüne Färbung, bei grösserer Konzentration unter Abscheidung grüner Kryställchen von Nitrosomethoxyphenyldimethylpyrazolon, welches in Aether unlöslich ist. Eisenchlorid erzeugt in der wässrigen Lösung eine blutrote Färbung. Pikrinsäure verursacht eine gelbe, Ferrocyanwasserstoffsäure eine weisse Fällung.

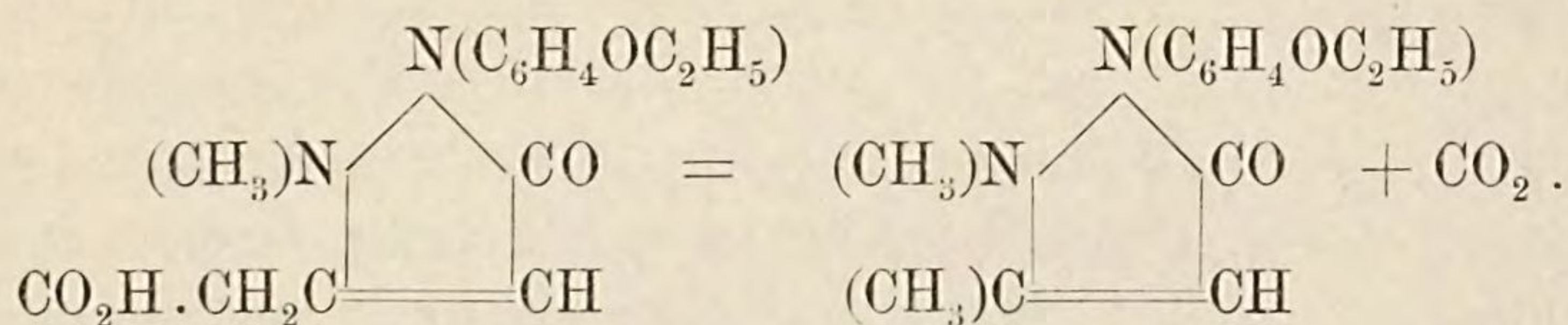
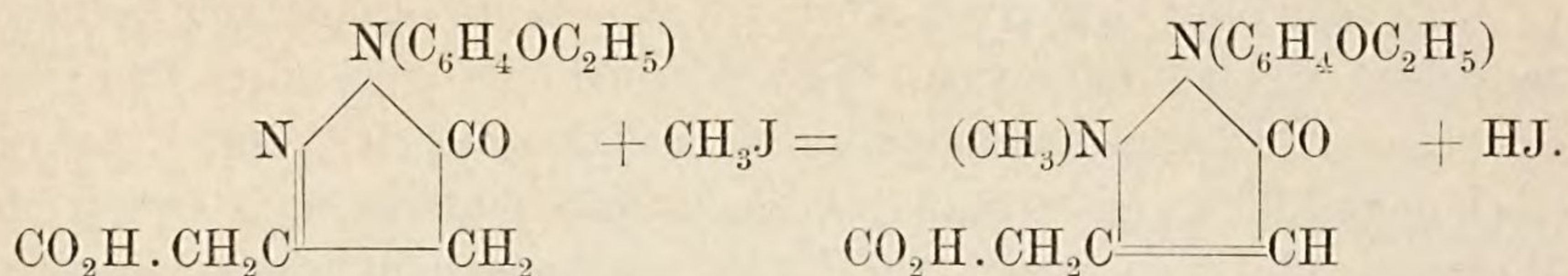
p-Aethoxyantipyrin, 1,p-Aethoxyphenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon bildet bei $89\text{--}90^{\circ}$ schmelzende Krystalle, die in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich sind. Mit salpetriger Säure entsteht eine grüne Nitroverbindung, und mit Eisenchlorid in der wässrigen Lösung eine dunkelrote Färbung.

Nach J. D. Riedel¹⁾ erhält man das Aethoxyantipyrin, wenn man 15,2 kg p-Aethoxyphenylhydrazin (D.R.P. 68 719) mit 13 kg Acetessigester verrührt, in der Wärme stehen lässt und nach Abheben des entstandenen Wassers noch 2—3 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Der beim Erkalten erhaltene Krystallkuchen wird mit Aether gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. — 15 kg des erhaltenen p-Aethoxyphenylmethylpyrazolons werden mit 10 kg Methyljodid und 5 kg Methylalkohol 4 Stunden lang im Autoclaven auf $100\text{--}120^{\circ}$ erhitzt. Das rotgelbe Oel wird mit Wasser vermischt, mit Alkali übersättigt, mit Chloroform ausgeschüttelt, und nach Entfernung des Lösungsmittels aus Alkohol umkrystallisiert.

Die Höchster Farbwerke erhalten das p-Aethoxyphenylmethylpyrazolon vom Schmelzpunkt 147° , indem sie aus der 1,p-Aeth-

¹⁾ Zurückgezogene Anmeldung v. 20. X. 1891.

oxyphenyl-3-methyl-5-pyrazoloncarbonsäure durch Erhitzen auf 164° die Kohlensäure abspalten¹⁾, um dann wie J. D. Riedel durch Methylierung zum Aethoxyantipyrin zu gelangen. Oder sie gewinnen das letztere²⁾, indem sie die Carbonsäure erst methylieren und dann aus der Aethoxyantipyrincarbonsäure die Kohlensäure abspalten.



Zur Methylierung werden 5,2 g (1 Molekül) p-Aethoxyphenylmethylpyrazoloncarbonsäure¹⁾, 15 g Methylalkohol und 2,8 g Jodmethyl (1 Molekül) im Einschmelzrohr einen Tag lang im Wasserbad erhitzt. Hierauf wird der Methylalkohol abdestilliert und der Rückstand eine Zeit lang auf 165—170° erhitzt, bis die Kohlensäureentwicklung aufgehört hat. Der harzige Rückstand wird in heissem Wasser aufgenommen, die Lösung nach dem Erkalten vom Harze abfiltriert, mit Natronlauge alkalisch gemacht und ca. 60° warm mit Benzol ausgeschüttelt. Aus der getrockneten und filtrierten Benzollösung hinterbleibt nach Verdunstung des Benzols ein nach einiger Zeit krystallinisch werdender Rückstand, der mehrmals aus Essigäther umkrystallisiert wird.

Die p-Aethoxyphenylmethylpyrazoloncarbonsäure¹⁾ wird erhalten, wenn man 206 kg rohe Acetondicarbonsäure, 143,6 kg reiner Säure entsprechend, in der 8fachen Menge Wasser löst, der filtrierten Lösung 100 g konzentrierte Salzsäure zusetzt und darin unter Schütteln 152 kg p-Aethoxyphenylhydrazin (Blättchen vom Schmelzpunkt 74°) in Lösung bringt. Aus der Lösung scheidet sich die p-Aethoxyphenylpyrazoloncarbonsäure als krystallinisches Pulver aus. Nach dem Absaugen der Mutterlauge wird die Säure durch wiederholtes Lösen und fraktioniertes Ausfällen mit Soda gereinigt. — Sie krystallisiert aus verdünntem Alkohol in glänzenden Blättchen,

¹⁾ D.R.P. 68159.

²⁾ D.R.P. 68240.

welche bei 164° unter Zersetzung schmelzen. Die Säure ist sehr schwer in Wasser löslich, leicht löslich in Alkohol und verdünnten Säuren.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-amido-5-pyrazolon¹⁾.

Bei der Einwirkung von Nitrit auf eine saure Lösung von Antipyrin entsteht das Nitrosoantipyrin. Hieraus erhielt Knorr²⁾ durch Reduktion ein Produkt, das als Amidoantipyrin erkannt wurde. Die Reduktion wird ausgeführt, indem man 100 Teile Nitrosoantipyrin in 100 Teilen Wasser, 500 Teilen Spirit, 200 Teilen verdünnter 50 %iger Essigsäure suspendiert und unter Rühren allmählich Zinkstaub einträgt, so dass die Temperatur nicht über 40° steigt. Ist alles Nitrosoantipyrin verschwunden und die Flüssigkeit nur noch wenig gefärbt, so wird in eine Lösung von 48 Teilen Benzaldehyd in 200 Teilen verdünnter Essigsäure und der nötigen Menge Spirit hineinfiltrierte, um die erhaltene Base als Benzylidenverbindung in Form eines Krystallbreies abzuscheiden. Derselbe wird abgesaugt, mit verdünntem Alkohol gewaschen, zur Lösung von Zinkacetat mit essigsäurehaltigem Wasser angerührt und weiter mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen, aus Alkohol umkrystallisiert, bildet das Benzylidenamidoantipyrin gelbe, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 173°, in Wasser unlöslich, reichlich löslich in heissem Alkohol. Von verdünnter Salzsäure wird der Körper unter Abspaltung von Benzaldehyd gelöst.

Zur Darstellung des salzsauren Amidoantipyrins bringt man das reine Benzylidenamidoantipyrin mit Aether oder Benzol und verdünnter Salzsäure in einen Scheidetrichter und schüttelt bis zur Lösung durch. Die von der Aetherschicht getrennte salzsaure Lösung wird bis zur Syrupdicke eingedampft und das Salz mit Alkoholäther krystallinisch gefällt. Es enthält 1 Molekül Salzsäure, ist in Wasser äusserst leicht löslich, nur um ein Geringes weniger löslich in Alkohol. Seine Lösung reagiert sauer, nimmt durch Eisenchlorid oder Dichromat und verdünnte Schwefelsäure die Farbe einer Permanganatlösung an.

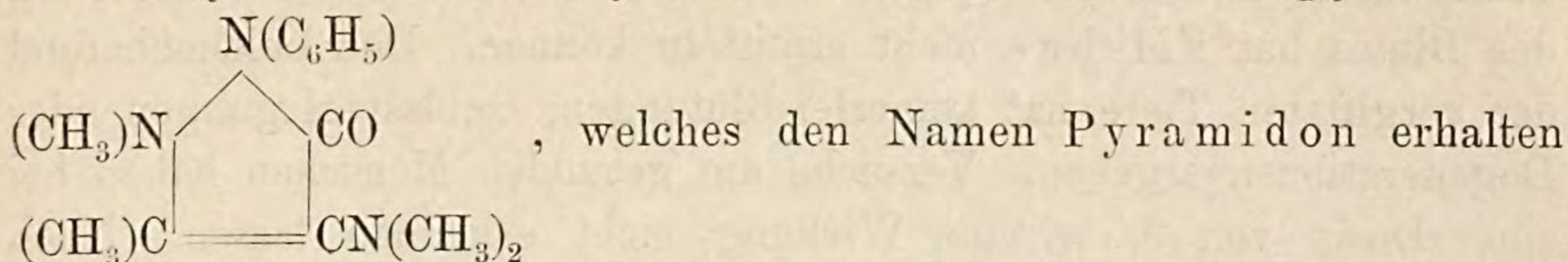
Die freie Base bildet aus Benzol gelbe Spiesse vom Schmelzpunkt 109°.

Das 4-Acetamidoantipyrin wird erhalten, indem das salzsaure Salz trocken mit der gleichen Menge entwässertem Natriumacetat und dem 4fachen Gewicht Essigsäureanhydrid einige Stunden am Rückflusskühler gekocht wird. Es bildet aus Toluol derbe Kry-

¹⁾ D.R.P. 71261. Ann. 238, p. 212.

stalle vom Schmelzpunkt 197° , die in Wasser und Alkohol leicht, in Aether und Benzol schwer löslich sind.

Besondere Vorzüge scheinen dem 4-Dimethylamidoantipyrin, 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamido-5-pyrazolon



hat, zuzukommen. Die Methylierung des Amidopyrazolons kann nach allen üblichen Methoden erfolgen¹⁾. 1 kg wird mit 1 kg Methylalkohol und 1 kg Jodmethyl ca. 1 Stunde lang auf 90° erhitzt. Die vom Alkohol befreite, mit Alkali versetzte Reaktionsmasse wird mit Benzol extrahiert, wobei die gleichzeitig entstandene Ammoniumbase in der wässerigen Lösung bleibt. Das aus Ligroin umkrystallisierte Produkt bildet glänzende Blättchen, die bei 108° schmelzen. Sie sind in Wasser, verdünnten Säuren, Alkohol und Benzol leicht löslich, dagegen schwer löslich in Aether oder Ligroin. Vom Ausgangsmaterial unterscheidet es sich durch seine Indifferenz gegen Benzaldehyd und gegen salpetrige Säure.

Nach den Mitteilungen Filehnes²⁾ ist das Pyramidon, ein gelblichweisses Pulver, etwa im Verhältnis von 1:10 in Wasser löslich. Die farblose Lösung erhält mit Eisenchlorid eine intensiv blauviolette, bald in Violett übergehende Färbung, die sehr bald abblasst und verschwindet. Mit Nitrit und Schwefelsäure erhält man eine etwas weniger intensive, ebenfalls schnell erblassende Violettfärbung. Auch mit rauchender Salpetersäure gibt Pyramidon eine violette oder schmutzig amethystfarbene Lösung.

Die Wirkungen des Pyramidons auf das Nervensystem sind denen des Antipyrins durchaus analog; auch die Steigerung der Wärmeabgabe bei normalen Kaninchen und Hunden, die Blutdrucksteigerung u. s. w. sind wie die durch Antipyrin veranlassten, ebenso der Mechanismus der Entfieberung, Aenderung der Regulation und Abkühlung, hauptsächlich durch Steigerung der Wärmeabgabe, weniger durch Veränderung der Wärmeproduktion.

Das Pyramidon ist beim Menschen, überhaupt beim Warmblüter dreimal so wirksam als Antipyrin. Auch die tödlichen Dosen beim Tiere stehen in demselben Verhältnis. Von besonderer Wichtigkeit

¹⁾ D.R.P. 90959.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 48.

Bunzel, Künstliche Fiebermittel.

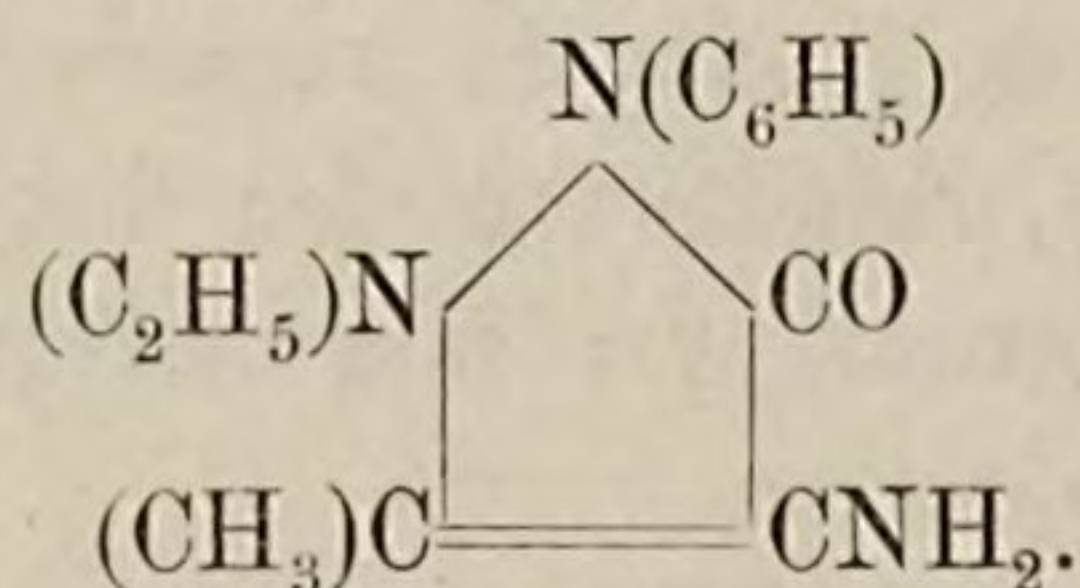
ist, dass sich die Wirkung beim Pyramidon viel allmählicher entwickelt und ebenso viel langsamer wieder vergeht als beim Antipyrin. Die Beeinflussung des fiebernden Organismus ist daher eine viel mildere, abstufbarere und relativ länger dauernde. Eine materielle Aenderung des Blutes hat Filehne nicht ermitteln können. Der Leichenbefund der vergifteten Tiere hat keinerlei Blutungen, Gefässverlegungen oder Degenerationen ergeben. Versuche am gesunden Menschen haben bei einer Dosis von 0,5 g eine Wirkung nicht erkennen lassen. Nach 20 Minuten liess sich im Harn das Pyramidon durch Eisenchlorid nachweisen, indem er damit Ungarweinfarbe mit einem Stich ins Amethystfarbene annahm. Für einen erwachsenen Kranken erscheint die einmalige Gabe von 0,3—0,5 g und eine pro die zweimal gereichte für den Anfang zunächst als zweckmässig. Wie weit gegangen werden darf, bleibt noch zu erproben. Filehne hat das Pyramidon auch gegen Schmerzen verschiedener Art mit Erfolg angewendet. Gegen Kopfschmerzen genügen 0,4 g durchaus. Bei Nephritis blieb der Eiweissgehalt des Harns unverändert. Eine Beeinflussung von Herz und Gefässspannung ist nicht beobachtet worden.

Die erzielten Resultate scheinen Herrn Prof. Filehne so bemerkenswert, dass er die Herren Kliniker zu einer weiteren Untersuchung des Pyramidons auffordern zu müssen glaubt.

4-Diäthylamidoantipyrin, 1-Phenyl-2, 3-dimethyl-4-diäthylamido-5-pyrazolon¹⁾.

Es wird ähnlich wie die Dimethylamidobase dargestellt. Es bildet aus Ligroin (Siedepunkt 45—70°) umkrystallisiert, farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 95° und ist nur etwas schwerer in Ligroin löslich. Aus der nicht zu verdünnten wässerigen Lösung scheidet es sich beim Erwärmen als Oel ab.

1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-amido-5-pyrazolon¹⁾



Man erhält es durch Reduktion der Nitroverbindung des Phenyläthylmethylpyrazolons des D.R.P. 71261. Es krystallisiert aus Benzol in derben, gelben Krystallen vom Schmelzpunkt 117°.

¹⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 91504.

1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-dimethylamido-5-pyrazolon¹⁾.

Es wird aus 3 Teilen 1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-amido-5-pyrazolon, 4 Teilen Jodmethyl und 3 Teilen Methylalkohol unter Druck bei Wasserbadtemperatur erhalten, und bildet blassgelbe Prismen vom Schmelzpunkt 107°.

Einen chlorhaltigen Antipyrinabkömmling²⁾ in Gestalt eines weissen Niederschlages erhält man, wenn man 10 kg Antipyrin in 1000 l Wasser löst, 4 Moleküle Salzsäure hinzufügt und diese auf 0° abgekühlte Lösung mit Chlorkalklösung versetzt. Aus Alkohol oder Eisessig umkrystallisiert, erhält man das Präparat in glänzenden Blättchen, welche bei 228° unter Säureabspaltung und Verkohlungs schmelzen. Er ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren, Chloroform, Aether, Ligroin, löslich in heissem Alkohol und Eisessig. In Alkalien ist er unter Zersetzung löslich. Die Zusammensetzung des Körpers entspricht der Formel $C_{11}H_{12}N_2O_3Cl_2$. Er geht bei den verschiedensten Reaktionen, z. B. beim Schmelzen im Chlorstrom, beim Einleiten von Chlor in die Lösung des Körpers in Eisessig oder beim Erhitzen mit Alkohol auf 150° u. s. w. in Dichlormethylphenylpyrazolon über, welches selbst leicht zu Methylphenylpyrazolon reduziert werden kann. Die beabsichtigte medizinische Verwendung scheint der Körper nicht gefunden zu haben.

Monobromantipyrin $C_{11}H_{11}BrN_2O$. Bromopyrin? Es entsteht durch Einwirkung von Brom (2 Atome) auf Antipyrin unter Abspaltung von Bromwasserstoff bei Berührung mit Wasser. (Vergl. S. 132.) Der Körper bildet aus Wasser farblose, filzige Nadelchen oder aus Alkohol farblose, glänzende Nadeln, die unlöslich in kaltem, schwer löslich in heissem Wasser, leicht löslich in Alkohol, Chloroform und heissem Toluol sind. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 117°³⁾.

Jodopyrin, Jodantipyrin $C_{11}H_{11}JN_2O$.

Wurde 1885 von Dittmar durch Einwirkung von Chlorjodid auf Antipyrin dargestellt. Farblose, glänzende, prismatische Nadeln, vom Schmelzpunkt 160°, welche in kaltem Wasser und Alkohol schwer löslich sind, leichter von heissem Wasser gelöst werden. Jodopyrin wurde von Münzer in gleichen Dosen wie Antipyrin bei Typhus abdominalis und Lungentuberkulose angewendet, ferner in Dosen von

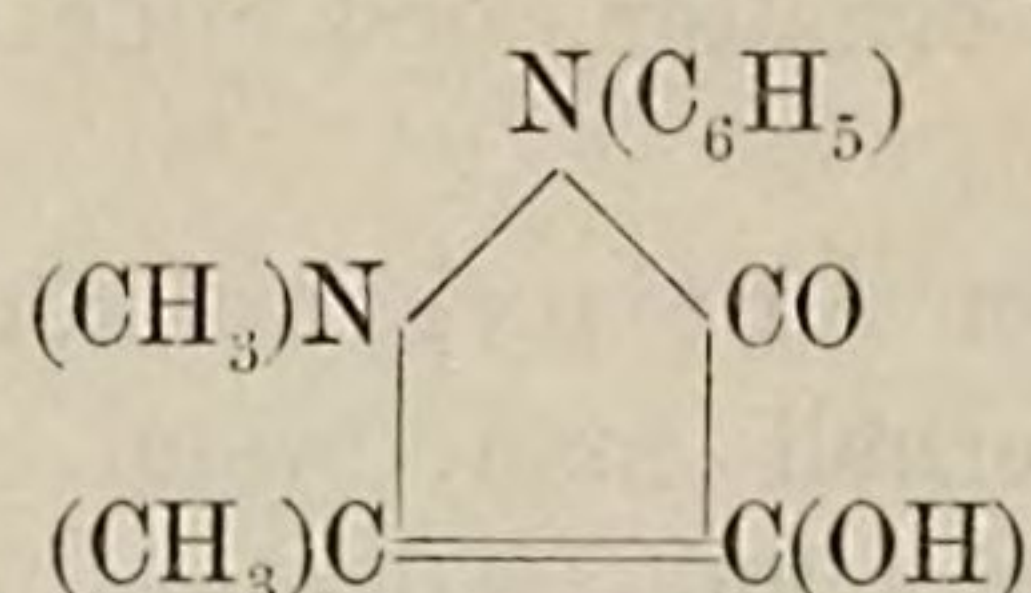
¹⁾ D.R.P. 91504.

²⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 66705.

³⁾ Ann. 238, p. 216.

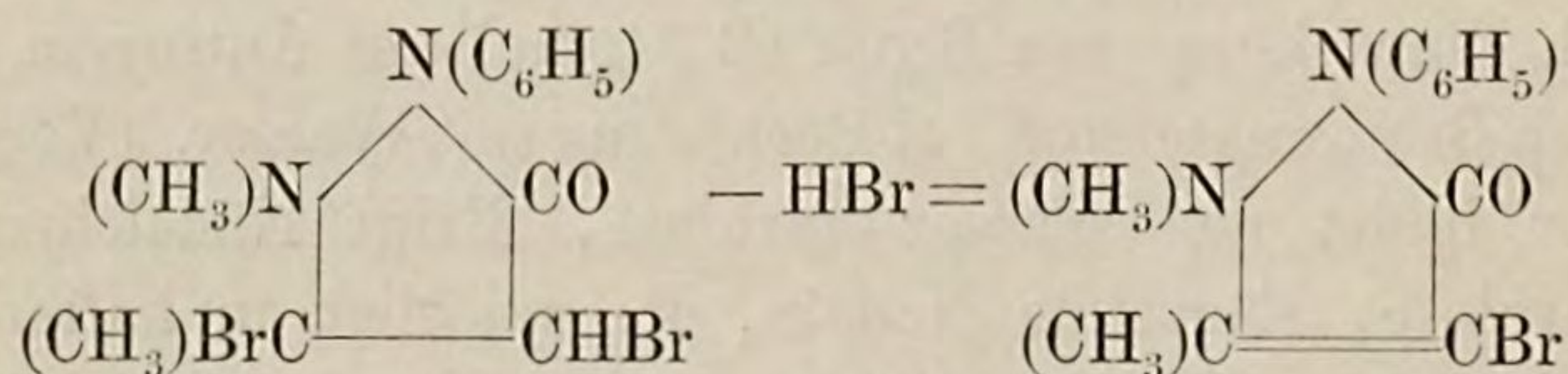
0,5—1,5 g bei tertiärer Lues und Bronchialasthma. Die von Münzer angenommene Spaltung des Jodopyrins in Antipyrin und Jod im Magen erscheint nicht wahrscheinlich.

4-Oxyantipyrin, 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-oxy-5-pyrazolon



besitzt ähnliche physiologische Eigenschaften wie das Antipyrin. Es bildet, aus Wasser oder Toluol umkrystallisiert, bei 182° schmelzende Krystalle. Der Körper ist leicht löslich in Alkalien und heissem Wasser, schwer löslich in Aether, Ligroin und Toluol. Er besitzt die Eigenschaften eines Phenols und einer schwachen Base. Die mit Säuren gebildeten Salze werden meistens durch Wasser dissociiert. Vermöge ihres Hydroxylwasserstoffes vermag die Substanz mit Säureanhydriden oder Säurechloriden zu reagieren. — Das Benzoylderivat schmilzt bei 139°. — Mit Natriummethylat und Jodmethyl verwandelt sich das 4-Oxyantipyrin in das in Alkali unlösliche 4-Methoxyantipyrin vom Schmelzpunkt 75°.

Das 4-Oxyantipyrin wird dargestellt durch Addition von Brom an das Antipyrin¹⁾. Das entstehende Dibromantipyrin spaltet bei Berührung mit Wasser Bromwasserstoff ab,



und das 4-Bromantipyrin geht beim Kochen mit 16%iger Kalilauge bis zur Lösung in das 4-Oxyantipyrin über²⁾.

Weiter kann das 4-Oxyantipyrin durch Methylierung des 1-Phenyl-3-methyl-4-oxy-5-pyrazolon erhalten werden, wie das Antipyrin aus dem 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon.

Das 1-Phenyl-3-methyl-4-oxy-5-pyrazolon³⁾ entsteht aus seinem Keton; dieses wird gewonnen neben geringer Menge Rubazonsäure durch Oxydation des 4-Amidopyrazolons⁴⁾ mit Eisen-

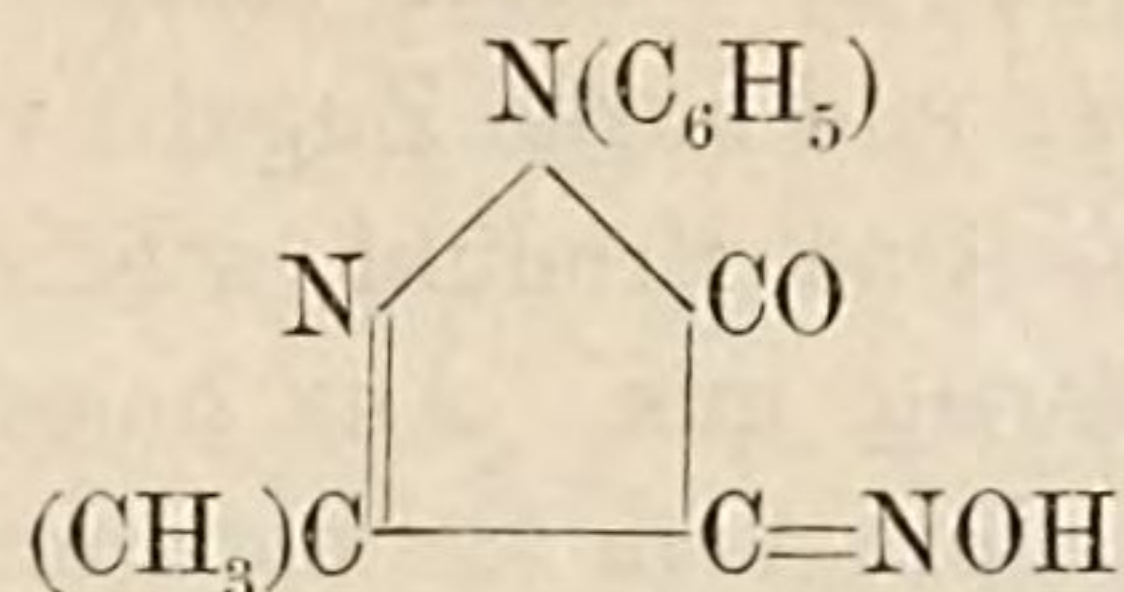
¹⁾ Ann. 238, p. 215.

²⁾ L. Knorr, D.R.P. 75975.

³⁾ L. Knorr, D.R.P. 75378.

⁴⁾ L. Knorr, Ann. 238, p. 189.

chlorid. Das 1-Phenyl-3-methyl-4-amido-5-pyrazolon wiederum wird dargestellt durch Reduktion des 1-Phenyl-3-methyl-4-isonitrosopyrazolons ¹⁾

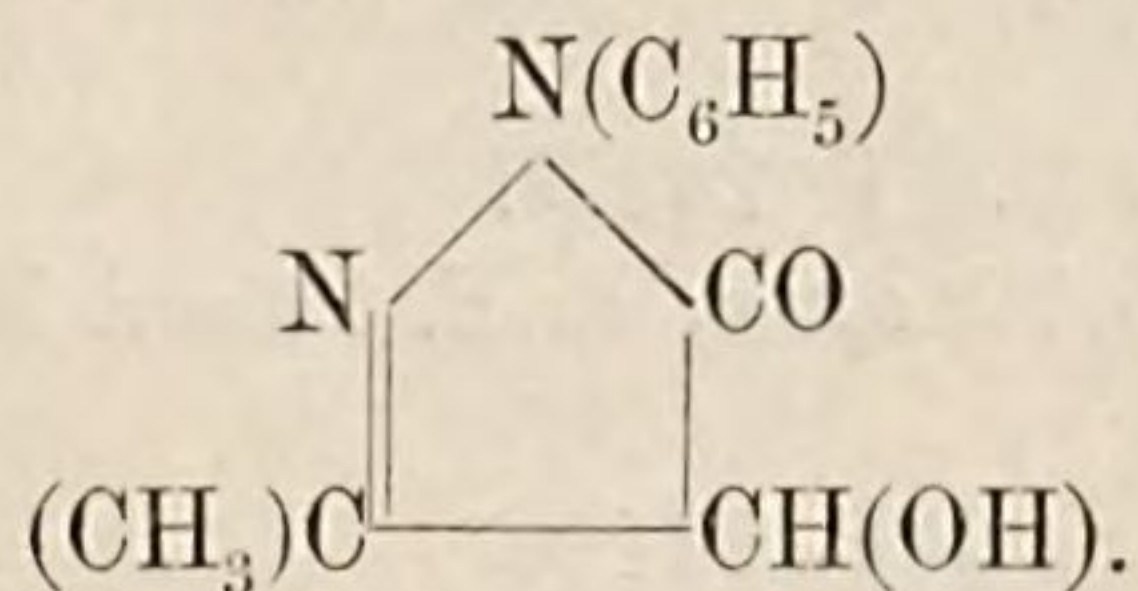


oder des 1-Phenyl-3-methyl-4-nitropyrazolons in saurer oder alkalischer Lösung. — Eine durch Zinn und Salzsäure erhaltene Lösung lässt man in eine konzentrierte Lösung von überschüssigem Eisenchlorid langsam einfließen. Nach Abfiltrieren der Rubazonsäure, deren Entstehen nicht ganz vermieden werden kann, entzieht man das 1-Phenyl-3-methyl-4-keto-pyrazolon der schwach sauren Lösung durch Ausschütteln mit Aether oder Chloroform und isoliert es in Form der gut krystallisierenden Natriumbisulfitverbindung. Aus dieser wird das Keton durch Zersetzung mit verdünnter Schwefelsäure als ein bei 119° schmelzender, in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol leicht, in Petroläther schwer löslicher Körper abgeschieden. Durch Sublimation gewinnt man es in glänzenden, roten Blättchen. In Berührung mit feuchter Luft verwandelt es sich in farblose Nadeln, welche die Ortho-

verbindung von der Formel
$$\begin{array}{c}
 \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} \quad \text{CO} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 (\text{CH}_3)\text{C} \quad \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{OH} \end{array}
 \end{array}$$
 darstellen.

Auch die kalte wässrige Lösung enthält das Keton in Form der Orthoverbindung, welche beim Erhitzen der Lösung dissociiert, was an dem Umschlag der Farbe in Rot wahrzunehmen ist. Aehnlich wie Isatin gibt das Keton mit konzentrierter Schwefelsäure und thiophenhaltigem Benzol eine Farbenreaktion. Als Keton reagiert es mit Hydroxylamin und Phenylhydrazin, aber auch mit 1-Phenyl-3-methyl-4-amidopyrazolon unter Wasserabspaltung und Bildung von Rubazonsäure.

Beim Kochen mit Alkalien erleidet es Aufspaltung, ähnlich dem Isatin. Reduktionsmittel führen es in den entsprechenden Alkohol über.



Das 1-Phenyl-3-methyl-4-oxypyrazolon gewinnt man aus der Natriumbisulfitverbindung des Ketons, indem man 5 Teile derselben in 40 Teilen Wasser löst, mit 45 Teilen 3%igen Natriumamalgams versetzt, und durch Zugabe von Eisessig die Lösung schwach sauer erhält. — Das Produkt scheidet sich als gelblicher Niederschlag aus der Lösung aus. Aus heissem Wasser umkrystallisiert, erscheint es in Nadeln vom Schmelzpunkt bzw. Zersetzungspunkt 189—193°. Der Alkohol ist löslich in verdünnten Säuren und Alkalien. Aus der alkalischen Lösung wird er durch Kohlensäure wieder gefällt. Da er ein sekundärer ist, wird er durch Oxydationsmittel in das Keton zurückverwandelt. Durch Kochen mit Alkali erleidet er wie dieses Spaltung.

Tolypyrin, Tolyantipyrin, 1,p-Tolyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon¹⁾ ist das dem Antipyrin entsprechende Pyrazolon aus p-Tolylhydrazin und Acetessigester. Es bildet farblose Krystalle von sehr bitterem Geschmack und Schmelzpunkt 136—137°, die in 14 Teilen Wasser von 15°, in Alkohol, Chloroform, Essigäther leicht und in Aether sehr schwer löslich sind. 4 g Tolypyrin haben nach Guttman dieselbe antipyretische Wirkung wie 5—6 g Antipyrin. — Liebreichs Einspruch!

Sein Salicylat hat den Namen Tolysal erhalten¹⁾. Es bildet farblose Krystalle vom Schmelzpunkt 101—102°, welche schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Essigäther sind.

Tolyhypnal ist Tolypyrin-Chloralhydrat.

1,o-Tolyl-2-äthyl-3-methyl-5-pyrazolon²⁾ schmilzt bei 109—110°.

1,p-Tolyl-2-äthyl-3-methyl-5-pyrazolon³⁾ schmilzt bei 91,5—92,5°.

Die Homologen des 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-amidopyrazolons⁴⁾ werden in gleicher Weise durch Reduktion der homologen Nitrosoverbindungen erhalten. Diese stellt man dar, indem man z. B. 100 Teile o-Tolyl-2,3-dimethylpyrazolon in 200 Teilen Wasser mit 26 Teilen Schwefelsäure löst und in die mit Eis gekühlte Lösung 35 Teile Nitrit zutropfen lässt. Die sich ausscheidende grüne Nitrosoverbindung wird mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen. Von dem erhaltenen trockenen Produkt werden 115 Teile mit 70 Teilen Zinkstaub in

¹⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 26429.

²⁾ L. F. Riedel u. H. Thoms, Engl. Patent Nr. 19329.

³⁾ D.R.P. 92009.

⁴⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 92009.

200 Teilen Wasser verrührt und unter Kühlung allmählich mit Schwefelsäure versetzt, so dass die Temperatur nicht über 30° steigt.

1,p-Tolyl-2,3-dimethyl-4-amido-5-pyrazolon schmilzt bei $118-119^{\circ}$, leicht löslich in heissem Benzol, sowie im Alkohol und Wasser. Salicylat: Schmelzpunkt $100-102^{\circ}$.

1,o-Tolyl-2,3-dimethyl-4-amido-5-pyrazolon schmilzt bei $117-118^{\circ}$, das saure Tartrat bei 154° .

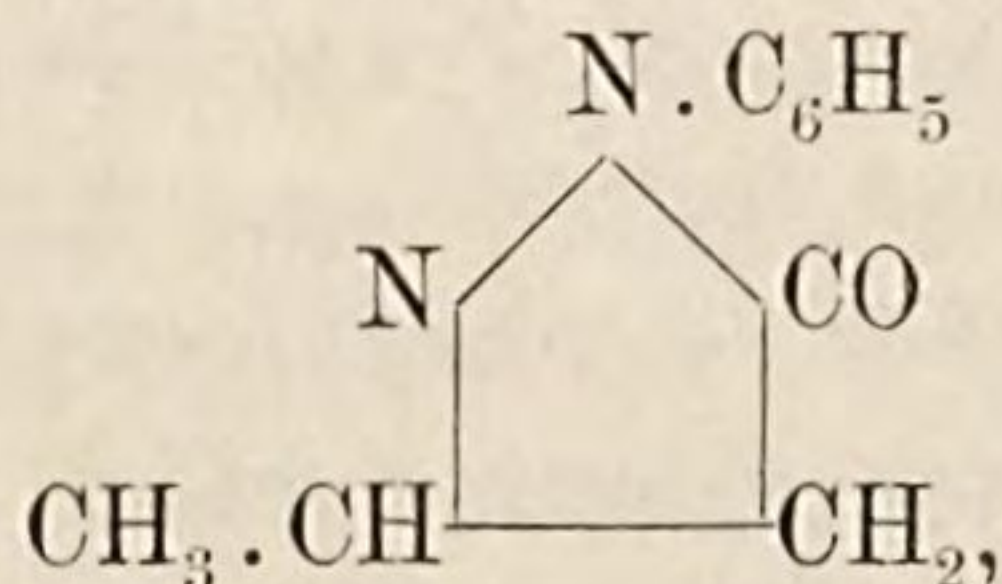
1,p-Tolyl-2-äthyl-3-methyl-4-amido-5-pyrazolon krystallisiert aus Wasser mit H_2O , Schmelzpunkt 54° .

1,o-Tolyl-2-äthyl-3-methyl-4-amido-5-pyrazolon, Schmelzpunkt $129-130^{\circ}$; in Wasser, Alkohol, heissem Benzol leicht, in Aether schwer löslich. Saures Tartrat: Schmelzpunkt 145° .

1,p-Tolyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamido-5-pyrazolon¹⁾. Es bildet aus Ligroin glänzende Prismen vom Schmelzpunkt $104-105^{\circ}$. Es ist bei ca. 55° am leichtesten in Wasser löslich.

1,p-Tolyl-2,3-dimethyl-4-diäthylamido-5-pyrazolon¹⁾. Diese Verbindung löst sich in eiskaltem Wasser und krystallisiert beim Erwärmen auf Zimmertemperatur aus, die Krystallisation nimmt zu bis 55° , bei weiterem Erwärmen schmilzt die Base unter Wasser. Sie bildet feine Nadeln vom Schmelzpunkt 85° und ist nur in Ligroin weniger leicht löslich.

Ein Wasserstoffadditionsprodukt, ein dihydriertes 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon ist das Phenylmethylpyrazolidon



welches als Antipyreticum Anwendung finden sollte.

Dasselbe erhalten die Höchster Farbwerke²⁾ aus Crotonsäure und Phenylhydrazin, indem sie 50 Teile der ersteren mit 63 Teilen des letzteren so lange auf $130-140^{\circ}$, schliesslich auf $140-150^{\circ}$ erhitzen, bis die Wasserabspaltung aufhört. Die abgekühlte Schmelze wird mit dem halben Volumen Methylalkohol vermischt. Nach 12stündigem Stehen haben sich gelb gefärbte, harte Krystalle des Pyrazolidons abgeschieden, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol rein weiss vom Schmelzpunkt $84-85^{\circ}$ erhalten werden.

¹⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 92536.

²⁾ D.R.P. 62006.

In heissem Wasser mässig löslich, wird es daraus in gut ausgebildeten, glasglänzenden Krystallen erhalten. Mit Eisenchlorid gibt der Körper die Pyrazolblaureaktion, d. h. es entstehen blau gefärbte Flocken, die sich in Chloroform mit intensiv blauer Farbe lösen.

Wird dieses soeben beschriebene Produkt, das auch aus Formylphenylhydrazin und β -Halogenbuttersäureester (D.R.P. 74858 vergl. S. 111) dargestellt werden kann, mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung methyliert¹⁾, so erhält man das Dihydrodimethylphenyl-

pyrazolon oder Dihydroantipyrin $(\text{CH}_3)\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \\ | \quad | \\ (\text{CH}_3)\text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \end{array} \text{CO}$ in Nadeln vom Schmelzpunkt 107—108°.

Dihydroäthoxyantipyrin $(\text{CH}_3)\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5) \\ | \quad | \\ (\text{CH}_3)\text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \end{array} \text{CO}$

In analoger Weise wie nach dem Hauptpatent 62006 vereinigt sich die Crotonsäure unter Wasseraustritt mit dem p-Phenetylhydrazin²⁾. Es entsteht hierbei das p-Aethoxyphenylmethylpyrazolidon, welches aus verdünntem Alkohol in Blättchen oder Nadeln vom Schmelzpunkt 87—88° krystallisiert. Diese sind in Wasser und Ligroin leicht löslich und werden auch von Aether reichlich aufgenommen. Mit Eisenchlorid erhält man die Pyrazolblaureaktion, mit salpetriger Säure eine gelbrote Nitroverbindung. Kupferoxyd und Silberoxyd werden reduziert, nicht aber Quecksilberoxyd.

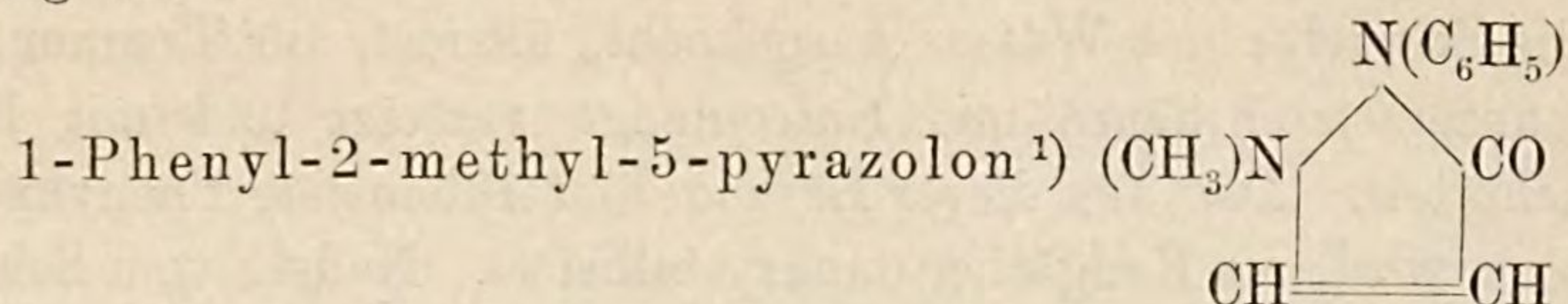
Methyliert³⁾ man den Körper, selbst mit einer geringeren als notwendigen Menge Jodmethyl, indem man damit etwa 8 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, so bildet sich doch immer nebenbei die quaternäre Base als Jodmethylat. Da diese in Benzol und ähnlichen Lösungsmitteln unlöslich ist, so kann sie von dem Dihydroäthoxyantipyrin dadurch getrennt werden, dass man das sodaalkalisch gemachte Reaktionsprodukt mit ca. 50° warmen Benzol extrahiert. Die aus dem Benzol zurückbleibende Base wird aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und bildet dann farblose Nadelchen oder Blättchen vom Schmelzpunkt 101°). Aus Essigäther oder Ligroin

¹⁾ D.R.P. 66612.

²⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 67213.

³⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 68713.

erhält man es in schönen Prismen, die in Wasser schwer löslich sind. Das Dihydroäthoxyantipyrin sollte eine dem Antipyrin ähnliche Verwendung finden.



ist das niedere Homologe des Antipyrins. Wendet man an Stelle des Acetessigesters $\text{CH}_3 \cdot \text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ den Oxalessigester $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC} \cdot \text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ zur Kondensation mit Phenylhydrazin an, so reagiert derselbe nach W. Wislicenus²⁾ in gleicher Weise. Es entsteht zuerst bei gewöhnlicher Temperatur durch Wasserabspaltung ein Hydrazon, welches dann in der Wärme Alkohol abspaltet und in 1-Phenyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureäther übergeht. Dieser lässt sich zwar verseifen, aber es gelingt nicht, die Kohlensäure abzuspalten. Methyliert man aber den Aether mit Jodmethyl und Holzgeist und erhitzt dann die durch Verseifung erhaltene methylierte Säure, so gelingt die Carboxylabspaltung unter Bildung des Pyrazolons.

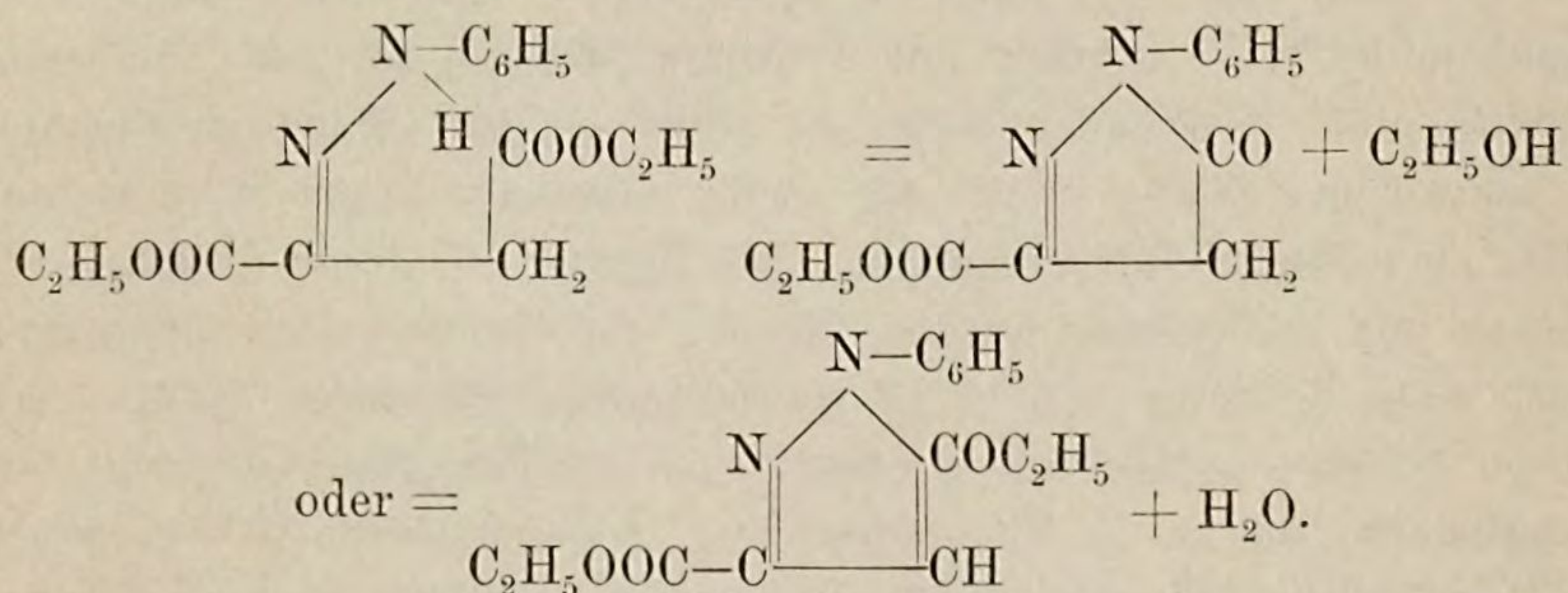
10 Teile des 1-Phenyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureesters vom Schmelzpunkt 182° werden mit 6 Teilen Methyljodid und 10 Teilen Methylalkohol 10 Stunden lang auf 150° erhitzt. Nach Entfärbung mit schwefliger Säure wird mit Soda alkalisch gemacht und mit Aether oder Benzol aufgenommen. Die hierbei erhaltene Lösung wird so lange mit Sodalösung ausgeschüttelt, als dieselbe noch beim Ansäuern eine Trübung von nicht methyliertem Pyrazolon gibt. Das hiervon befreite, methylierte Produkt wird aus Essigäther-Ligroin umkrystallisiert und so in Krystallen vom Schmelzpunkt 86° erhalten. Es ist in kaltem Wasser leicht, in heissem schwerer löslich. Eisenchlorid färbt rot; mit Nitrit in essigsaurer Lösung entsteht keine Reaktion. Ferrocyanwasserstoffsäure erzeugt einen weissen, krystallinischen Niederschlag, Pikrinsäure eine gelbe Fällung. Die mit Natronlauge verseifte, auf Zusatz von Schwefelsäure weiss gefällte, freie Säure wird durch Umkrystallisieren aus verdünntem (1:1) Alkohol rein erhalten. Sie ist in kaltem Wasser schwer löslich, leichter in heissem, sowie in heissem Alkohol. Eisenchlorid färbt die Lösung rot; beim Kochen derselben entsteht ein roter Niederschlag. Salpetrige Säure ruft keine Veränderung hervor.

¹⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 69883.

²⁾ Ann. 246, p. 306.

Zur Gewinnung des Phenylmethylpyrazolons aus dieser Säure wird sie rasch auf 200° erhitzt und dann bis zum Aufhören der Gasentwicklung noch einige Zeit auf 190° erhalten. Nach dem Erkalten wird die Schmelze mit Wasser ausgekocht, filtriert, zur Trennung von etwas unzersetzter Säure mit Natronlauge versetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Das aus dieser Lösung hinterbleibende Phenylmethylpyrazolon wird aus Essigäther umkrystallisiert. Nadeln vom Schmelzpunkt 117°, die sich gegen Lösungsmittel ähnlich wie Antipyrin verhalten. Die wässrige Lösung wird durch Eisenchlorid rot gefärbt. Mit salpetriger Säure wird eine zwar grüne, aber weniger ausgesprochene Färbung wie beim Antipyrin hervorgebracht. Durch Ferrocyanwasserstoffsäure entsteht ein krystallinischer, weisser Niederschlag, durch Pikrinsäure in nicht zu verdünnter Lösung eine gelbe Fällung.

Das aus Phenylhydrazin und Oxalessigester entstehende Hydrazon vermag aber noch in anderer Weise als durch Alkoholabspaltung zu reagieren. Wendet man nämlich saure Kondensationsmittel, wie Salzsäure oder Schwefelsäure an, so tritt nach Walker¹⁾ nicht Alkohol, sondern Wasser aus, und es entsteht der 1-Phenyl-5-äthoxy-pyrazol-3-carbonsäureäther.



Aus diesem Aetherester (Schmelzpunkt 83–84°) erhielt Walker durch Verseifung und Kohlensäureabspaltung das 1-Phenyl-5-äthoxy-pyrazol. Von hier aus kann man nun ebenfalls zu dem soeben beschriebenen 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon gelangen, wenn man das Äthoxypyrazol mit konzentrierter Salzsäure 3 Stunden lang auf 150° erhitzt und das unter Abspaltung von Chloräthyl entstandene 1-Phenyl-5-pyrazolon²⁾ vom Schmelzpunkt 118° mit Jodmethyl bei 110–120° methyliert.

Man kann auch das 1-Phenyl-5-äthoxypyrazol methylieren und

¹⁾ Am. Chem.-Journ. 15, p. 576.

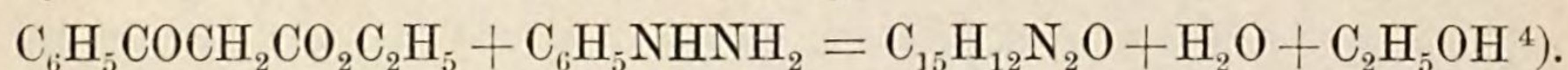
²⁾ Ruhemann u. Morell, Journ. chem. Soc. 1892, p. 791.

nachher mit Alkalilauge behandeln, um zum 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon zu gelangen ¹⁾).

Der in den D.R.Patenten 54834 und 71253 von C. F. Böhringer u. Söhne, bzw. J. Pfleger und W. Krauth als 1-Phenyl-5-pyrazolon besprochene Körper vom Schmelzpunkt 154—155° ist kein 5-Pyrazolon, sondern ein dem giftigen Isoantipyrin entsprechendes 3-Pyrazolon ²⁾. Es darf dies schon deswegen als sicher gelten, weil beide Verfahren die Anwendung von β -Halogensäuren, nämlich β -Chlormilchsäure und β -Brompropionsäure gemeinsam haben, und die bei der Kondensation von β -Halogenacrylensäure mit Phenylhydrazin gemachten Erfahrungen auf ein 3-Pyrazolon hingeführt haben.

Diphenylpyrazolone entstehen einerseits durch Einwirkung von Benzoylessigester auf Phenylhydrazin, andererseits von symmetrischen Diphenylhydrazin, dem Hydrazobenzol auf Acetessigester. Sie unterscheiden sich durch die Stellung der zweiten Phenylgruppe, die im ersten Falle in 3-, im zweiten in 2-Stellung tritt.

1,3-Diphenyl-5-pyrazolon aus Benzoylessigester ³⁾ und Phenylhydrazin entsteht nach der Gleichung:



Zur Darstellung werden die äquivalenten Mengen der Materialien gemischt. Die Masse erwärmt sich freiwillig und trübt sich durch Ausscheidung von Wasser. Auf Zusatz von Aether erstarrt sie zu einem Brei von Krystallen, die, aus Alkohol umkrystallisiert, den Schmelzpunkt 137° zeigen. Sie sind sehr schwer in Wasser, schwierig in Aether und Ligroin, leicht in Alkohol, Chloroform, Eisessig und Benzol löslich. 1 Molekül des Pyrazolons bedarf 10 Moleküle Aetzkali zu seiner Lösung, die entstandene Alkaliverbindung wird durch Wasser dissociiert. Auch als Base bildet das Pyrazolon Salze, so ein in weissen Nadelchen krystallisierendes Chlorhydrat und ein saures Sulfat, das bei 237° sich zersetzt. Das Isonitrosodiphenylpyrazolon schmilzt bei 197—200°.

Mit Jodmethyl und Methylalkohol auf 100° erhitzt, liefert es das 1,3-Diphenyl-2-methyl-5-pyrazolon, welches aus Aether in weissen Nadeln vom Schmelzpunkt 150° krystallisiert. Sie lösen sich schwierig in heissem Wasser und lassen sich daraus gut umkrystallisieren. In

¹⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 77301.

²⁾ F. Stolz, Ber. 27, p. 407.

³⁾ Claisen, D.R.P. 40747.

⁴⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 42726.

Alkohol und Eisessig sind sie leicht, in Ligroin und auch in Aether schwer löslich.

Das Chlorhydrat bildet atlasglänzende Nadelchen und dissociert in Berührung mit Wasser.

Das ferrocyanwasserstoffsäure Salz $(C_{16}H_{14}N_2O)_2H_4Fe(CN)_6$ zersetzt sich bei ca. 280° . Das Pikrat $(C_{16}H_{14}N_2O)C_6H_2(NO_2)_3OH$ hat den Schmelzpunkt 170° .

Der Körper verhält sich dem Antipyrin im Ganzen ähnlich; die Reaktionen mit salpetriger Säure und mit Eisenchlorid sind aber viel weniger charakteristisch. Die ihm zugedachte Verwertung als Antipyreticum hat er nicht gefunden.

Die Verfahren zur Herstellung des 1,2-Diphenyl-3-methyl-5-pyrazolons haben nur Patente in Abhängigkeit von den D.R.-Patenten 26429 und 32277 erzielen können. Nach dem D.R.P. 39564, Kl. 22¹⁾ werden 10 Teile Hydrazobenzol mit 10 bis 15 Teilen Acetessigester 5 Stunden lang auf $90-130^\circ$ erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird wiederholt mit verdünnter Salzsäure ausgekocht. Die vereinigten Flüssigkeiten werden mit Ammoniak neutralisiert, die ausgefallene krystallinische Masse wird filtriert, gewaschen und in ganz verdünnter Schwefelsäure kochend gelöst und filtriert. Das aus dem Filtrat erhaltene Produkt wird durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Wasser oder Aether rein in weissen Nadeln vom Schmelzpunkt 122° erhalten.

Dieselbe Verbindung gewinnt man vermittels des Acetondicarbonsäureesters²⁾, von welchem 16—22 Teile mit 10 Teilen Hydrazobenzol 4—5 Stunden auf $90-130^\circ$ erhitzt werden. Die Schmelze, welche den Diphenylmethylpyrazoloncarbonsäuremethylester enthält, wird mit konzentrierter Natronlauge erwärmt, wobei sich Alkohol abspaltet. Das erhaltene Natronsalz wird mit Salzsäure zerlegt und die sich harzartig abscheidende Carbonsäure im Oelbade auf 120° erhitzt, bis die Kohlensäureentwicklung aufhört. Die Weiterbehandlung dieser Schmelze erfolgt wie im D.R.P. 39564³⁾. Eine Verwendung als Arzneimittel hat das Präparat nicht gefunden.

Eine medizinische Verwendung sollte auch das 1,5-Diphenyl-

3-methylpyrazol⁴⁾
$$\begin{array}{c} \text{N}(C_6H_5) \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{C}(C_6H_5) \\ \diagdown \quad \diagup \\ (CH_3)C \quad CH \end{array}$$
 finden. Es bildet ein

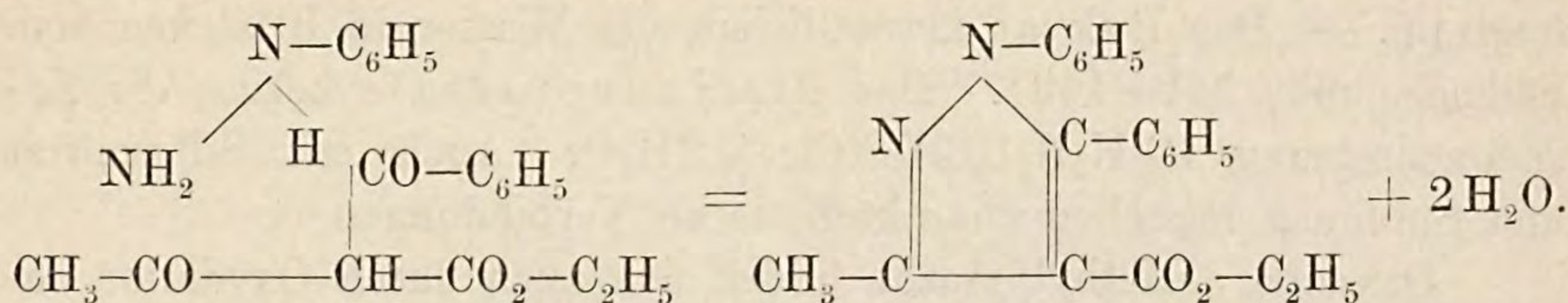
¹⁾ Gesellsch. f. chem. Industrie, Basel. — ²⁾ D.R.P. 39563, Kl. 22.

³⁾ v. Perger, Ber. 19, p. 2140. A. Müller, Ber. 19. 1771.

⁴⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 33536, Kl. 22.

krystallinisch erstarrendes Oel vom Siedepunkt 335° und dem Schmelzpunkt 63° , dessen Salze meist gut krystallisieren. Es entsteht aus seinem Carbonsäureäther durch Verseifung mit alkoholischem Kali und Kohlensäureabspaltung durch Erhitzen auf $240-250^{\circ}$.

Der 1,5-Diphenyl-3-methylpyrazol-4-carbonsäureester ist das erste Pyrazolderivat, welches L. Knorr¹⁾ erhielt, als er Benzoylacetessigester mit Phenylhydrazin bei gewöhnlicher Temperatur zusammenbrachte. Die Pyrazolbildung geht hier bei Reaktionstemperatur glatt von statten nach der Gleichung:

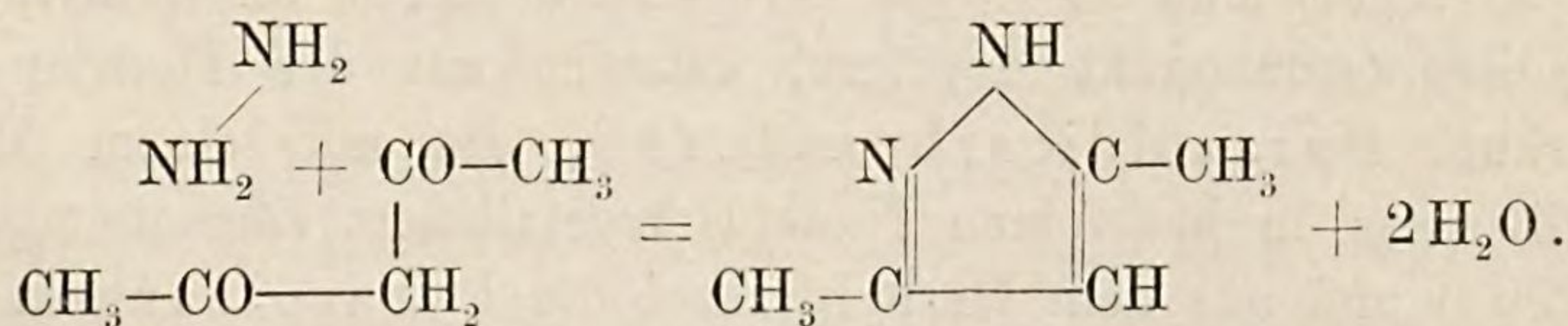


Der Aether krystallisiert aus Alkohol oder starker Essigsäure, ist unlöslich in Wasser und schmilzt bei $121-122^{\circ}$. Seine freie Säure schmilzt bei 205° , ist unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren.

Bei Verwendung von o- und p-Nitrobenzoylacetessigester entstehen die entsprechenden Nitroverbindungen, aus Alkohol schön krystallisierende, blassgelbe Körper, von den Schmelzpunkten $127-128^{\circ}$ (Para) und 146° (Ortho)²⁾.

Der zur Anwendung gelangte Benzoylacetessigester reagiert als β -Diketon. Wie dieser, so verbinden sich alle β -Diketone der allgemeinen Formel $\text{R}-\text{CO}-\text{CHR}^2-\text{CO}-\text{R}^3$ mit Phenylhydrazin, nicht nur mit diesem, sondern auch mit Hydrazinhydrat oder mit Hydrazinsulfat und Kalilauge unter Bildung von Pyrazolen. Knorr hat deren eine Anzahl dargestellt, die aber die ihnen im D.R.P. 74619 zugedachte medizinische Verwendung wohl kaum gefunden haben.

Aus Acetylaceton und Hydrazin(hydrat) entsteht 3,5-Dimethylpyrazol³⁾.



Der Schmelzpunkt des Körpers liegt bei $105-108^{\circ}$, der Siedepunkt bei etwa 220° . Die Salze sind sämtlich gut charakterisiert

¹⁾ Ber. 18, p. 311.

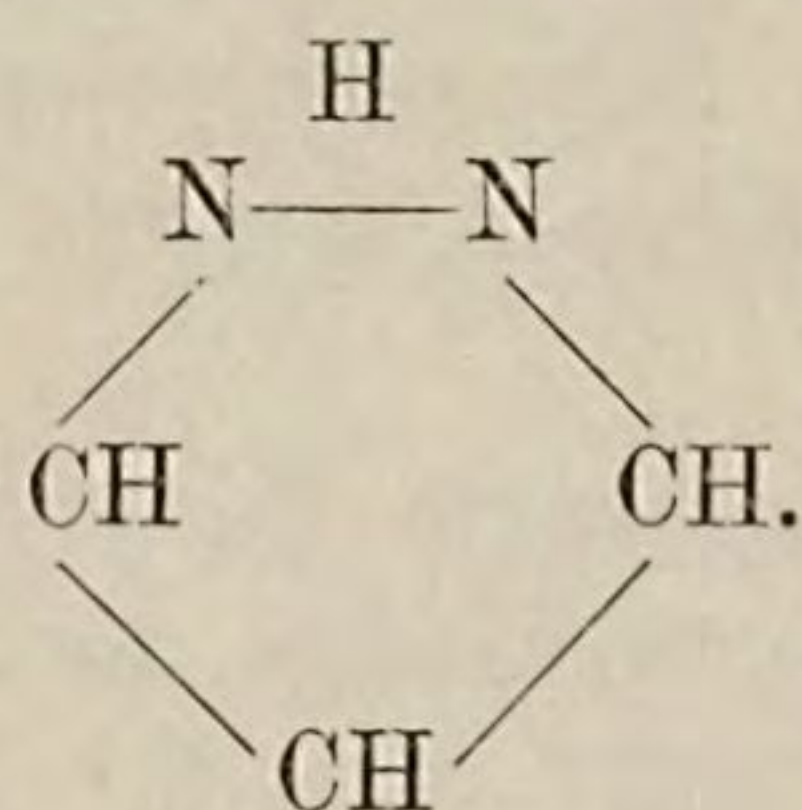
²⁾ Knorr u. Blank, Knorr u. Joedicke, Ber. 18, p. 311. 931, 2256.

³⁾ v. Rothenburg, Ber. 27, p. 1097.

und krystallisieren leicht. Durch Oxydation entsteht erst die 5-Methylpyrazol-3-carbonsäure, bei weiterer Oxydation die Pyrazol-3,5-dicarbonsäure.

3-Methylpyrazol entsteht aus Natriumformylaceton (Ber. 21 p. 1144) Hydrazinsulfat und Natronlauge oder aus der 3-Methylpyrazol-5-carbonsäure durch Abspaltung von Kohlensäure¹⁾. Es siedet bei 204°, ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und allen übrigen gebräuchlichen Lösungsmitteln. Es hat einen charakteristischen, süßlichen Geruch, verflüchtigt sich aber mit Wasserdämpfen ziemlich langsam. — Das Pykrat krystallisiert aus Wasser in Blättchen vom Schmelzpunkt 141—142°. Das Platindoppelsalz besitzt die Zusammensetzung $(C_5H_6N_2HCl)_2PtCl_6 + 2H_2O$. Auch mit Silbernitrat und Sublimat entstehen charakteristische Verbindungen.

Dasselbe 3-Methylpyrazol bildet sich auch durch Oxydation sowohl von 1-Phenyl-3-methylpyrazol als 1-Phenyl-5-methylpyrazol mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung. Diese Bildungsweise ist besonders deswegen interessant, weil sie Knorr zur Aufstellung seiner „Oscillationsformel“ für das Pyrazol Veranlassung gab²⁾.



Die 3-Methylpyrazol-5-carbonsäure wird vermittelt des Natriumsalzes des Acetonoxalesters bei gleichzeitiger alkalischer Verseifung erhalten.

Sie ist in Wasser, Alkohol und Aether schwer löslich und zersetzt sich bei 236°. Lässt man diese Zersetzung langsam vor sich gehen, so erhält man 80% der berechneten Menge an Methylpyrazol. Mit Kaliumpermanganat oxydiert, entsteht aus der Methylpyrazol-carbonsäure Pyrazoldicarbonsäure³⁾, die mit einem Molekül Krystallwasser in haarfeinen Nadeln krystallisiert (Zersetzungspunkt 289—290°) und aus dem Methylpyrazol die Pyrazolcarbonsäure mit dem Zersetzungspunkt 213°. Diese ist in Wasser und Alkohol ziem-

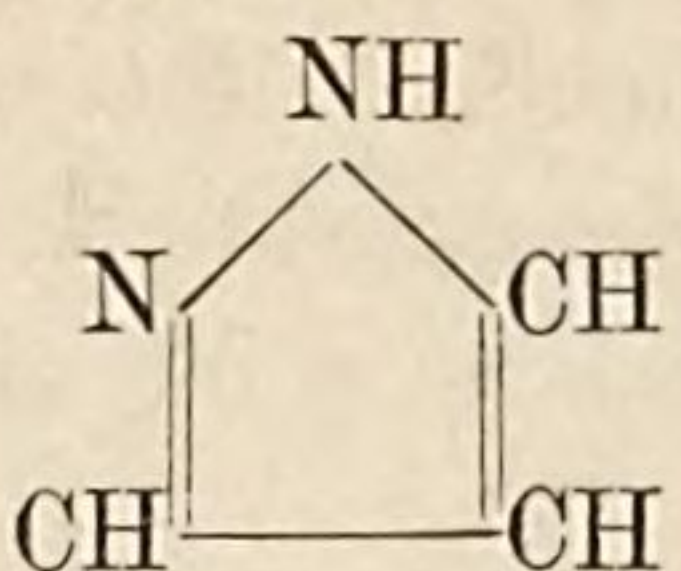
¹⁾ Ber. 25, Ref. 173 u. 744.

²⁾ Vergl. Ann. 279, p. 188—232 und die folgenden Abhandlungen, Ann. 279, p. 232—256.

³⁾ Siehe auch: Buchner, Ann. 273, p. 248.

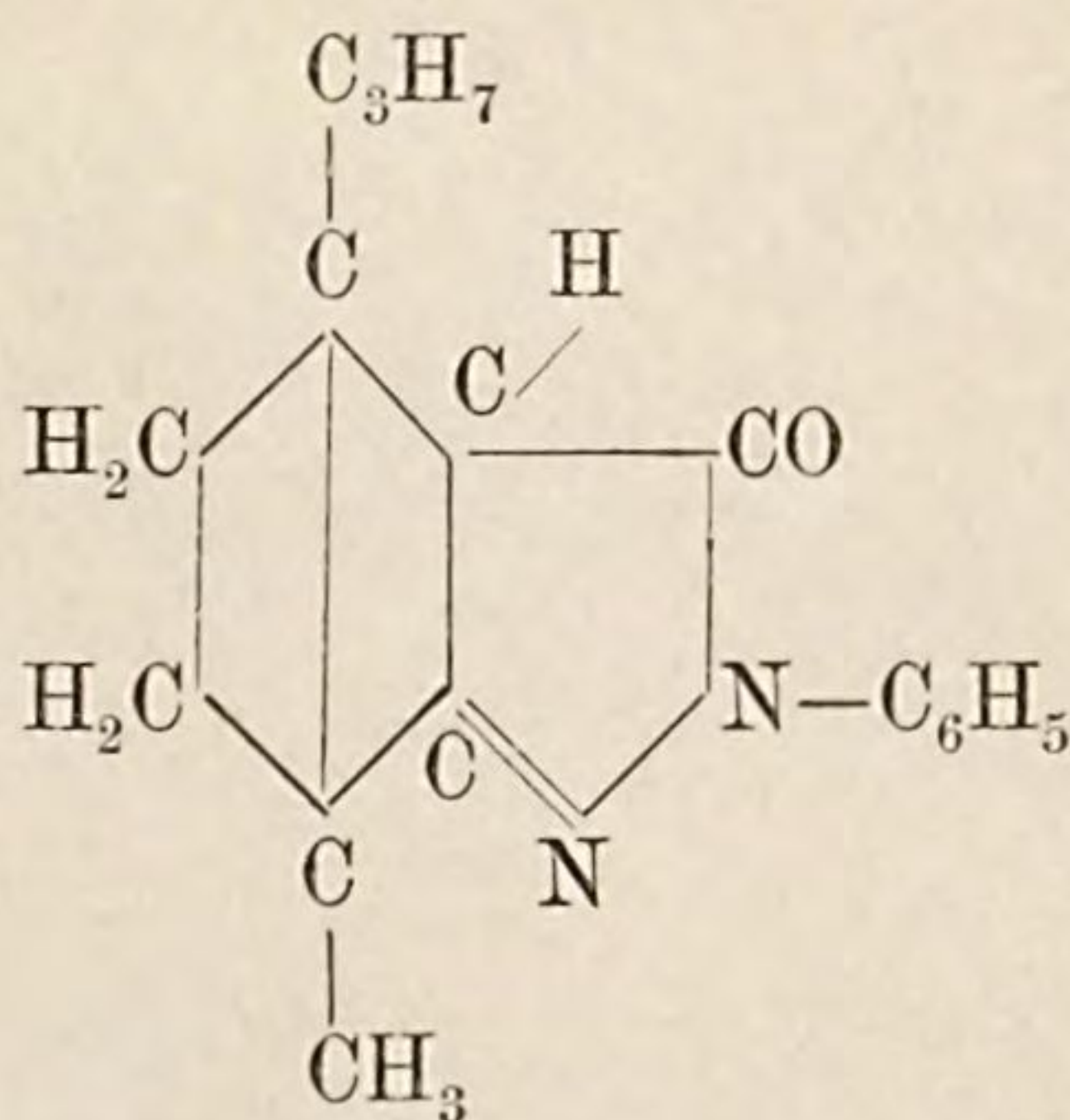
lich leicht löslich, löslich auch in Aether und Eisessig, unlöslich in Benzol, Chloroform und Ligroin.

Beide Säuren zerfallen beim langsamen Destillieren glatt in Pyrazol und Kohlensäure.

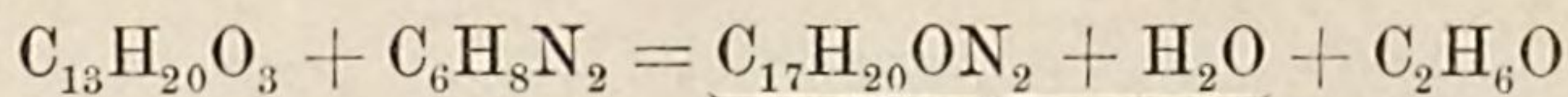
Das Pyrazol  wurde auch von Balbiano¹⁾ aus

Epichlorhydrin und Hydrazinhydrat dargestellt. Es krystallisiert in schönen farblosen, harten Nadeln und löst sich leicht in Wasser. Diese Lösung ist neutral. Es wird ferner von Alkohol und Aether aufgenommen, besitzt einen schwachen Pyridingeruch, schmilzt bei 69,5—70° und siedet bei 186—188° unter 757,9 mm Druck. Selbst eine stark verdünnte, wässrige Lösung gibt mit Quecksilberchlorid noch eine weisse Fällung, mit ammoniakalischer Silbernitratlösung einen in warmem Wasser nahezu unlöslichen Niederschlag.

Als giftig herausgestellt hat sich das Camphopyrazolon²⁾



welches aus camphorcarbonsaurem Aethyl und Phenylhydrazin nach der Gleichung:

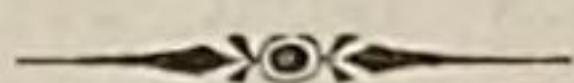


in theoretischer Ausbeute entsteht. Dieselben werden im Verhältnis von 11,2:5,4 in der Kälte gemischt und dann allmählich auf 100° erhitzt. Nach mehrstündigem Erhitzen ist der Aethylalkohol abdestilliert, man lässt erkalten und zerreibt das krystallinische Produkt mit Aether, der alle Verunreinigungen aufnimmt. Weiter mit Ligroin

¹⁾ Ber. 23, p. 1103.

²⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 65259, Kl. 22.

gewaschen und aus 50%igem Alkohol umkrystallisiert, erhält man das Camphopyrazolon in feinen, farblosen Nadelchen, welche bei 132—133° schmelzen. Es ist schwer löslich in heissem Wasser, leichter löslich nach Zusatz von Salzsäure, leicht löslich in heissem Alkohol, unlöslich in Aether und Benzin. Mit salpetriger Säure gibt es ein Nitrosoderivat und mit Eisenchlorid Rotfärbung. Hydrazin wird bei längerem Kochen mit Salzsäure nicht abgespalten.



**Kobert, ^{Prof.}
Dr. R., Compendium d. Arzneiverordnungs-
lehre** für Studirende und Aerzte. Zweite erweiterte Auflage.
Mit 121 Abbildungen. 8. 1893. geh. M. 7.—

Kobert, Prof. Dr. R., Lehrbuch der Intoxikationen.
Mit 63 Abbildungen. gr. 8. 1893. geh. M. 16.—

**Kobert, ^{Prof.}
Dr. R., Lehrbuch der Pharmakotherapie.**
Mit 15 Tabellen. gr. 8. 1897. geh. M. 14.—

**Kobert, ^{Prof.}
Dr. R., Compendium der praktischen Toxi-
kologie** zum Gebrauche für praktische Aerzte und Studirende. Dritte
gänzlich umgearbeitete Auflage. Mit 32 Tabellen.
8. 1894. geh. M. 4.80.

**Levy's, S., Anleitung zur Darstellung organisch-
chemischer Präparate.** Dritte neu bearbeitete und
erweiterte Auflage.
Herausgegeben von Professor Dr. A. Bistrzycki. Mit 35 in den Text
gedruckten Holzschnitten. 8. 1895. geh. M. 4.— In Leinwand gebunden
M. 5.—

**Philips, ^{Dr.}
B., Hilfsbuch f. chemische Praktikanten.**
Mit 263 in den Text gedruckten Holzschnitten. gr. 8. 1897. geh. M. 8.—

**Schmidt, ^{Apotheker,}
und Stöcker, Dr. med., Die Arzneimittel
der Apotheken,** alte, wie neue und neueste. Ihre Beschaffenheit,
Dosierung und Anwendung für den praktischen
Gebrauch des Receptars, sowie zum Studium der angehenden Gehülfen
bearbeitet. 8. 1893. geh. M. 3.—

**Stavenhagen, ^{Doc. Dr.}
A., Einführung in das Studium
der Bacteriologie** und Anleitung zu bacteriologischen Unter-
suchungen für Nahrungsmittelchemiker. Mit
83 in den Text eingedruckten Abbildungen. 8. 1895. geh. M. 4.—

Verlag von FERDINAND ENKE in Stuttgart.

Handbuch der anorganischen Chemie.

Unter Mitwirkung von

Dr. Benedict, Prof. Dr. von Buchka, Dr. Gadebusch, Dr. Haitinger,
Dr. Lorenz, Prof. Dr. Nernst, Dr. Philipp, Prof. Dr. Schellbach, Prof. Dr. von Sommaruga,
Dr. Stavenhagen, Prof. Dr. Zeisel

herausgegeben von

Dr. OTTO DAMMER.

Drei Bände. gr. 8. 1892—1894. geh.

Band I	Mark 20.—	Band II ²	Mark 25.—
„ II ¹	„ 18.—	„ III	„ 25.—

Ergänzungsband:

Buchka, Prof. Dr. K. von, **Physikalisch-chemische Tabellen**

der anorganischen Chemie. gr. 8. 1895. geh. M. 10.—

Sammlung Chemischer und chemisch-technischer Vorträge.

Erster Band. 1896.

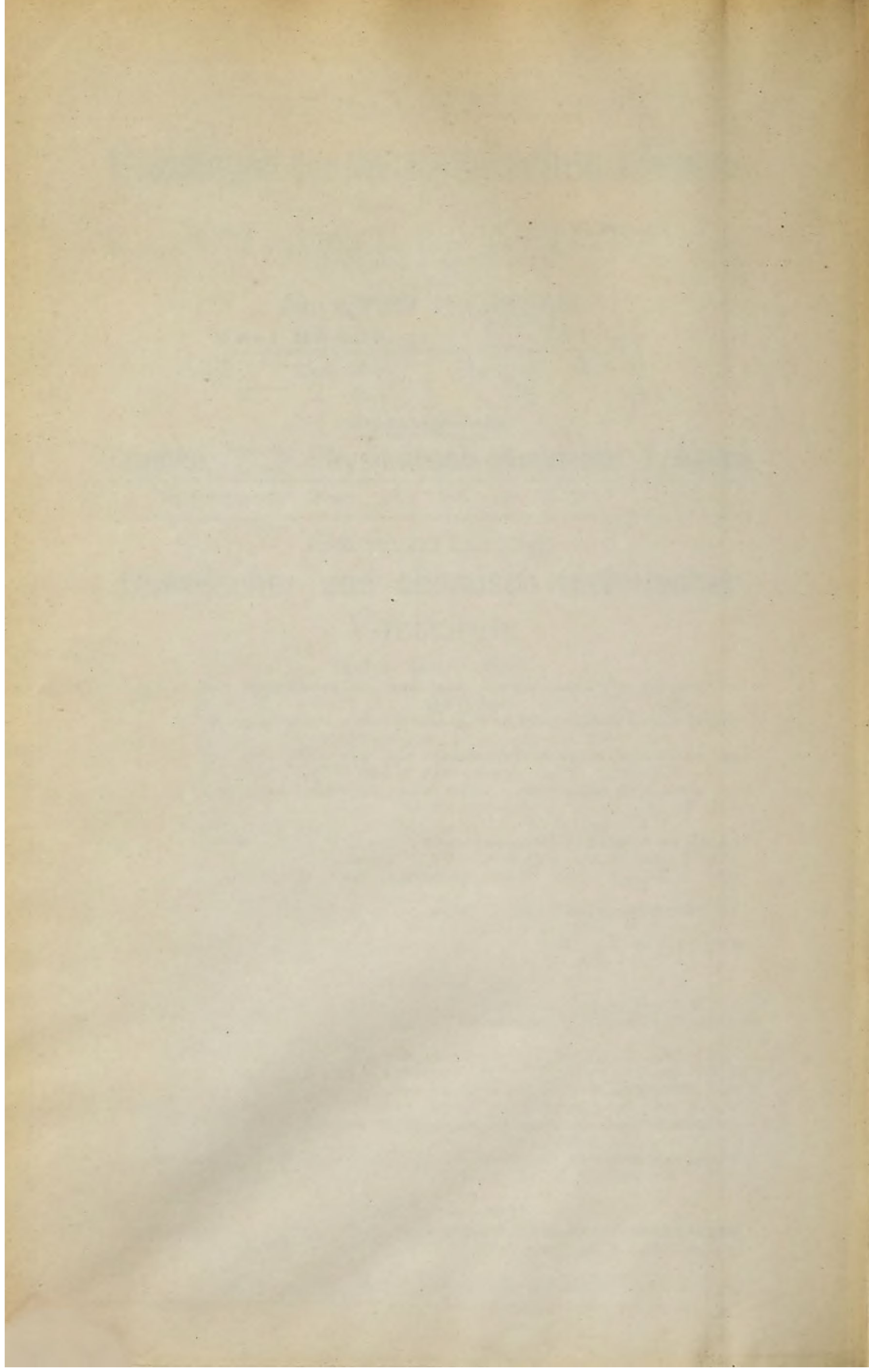
- Heft 1: **Die Metallecarbide und ihre Verwendung** von Professor Dr. Felix B. Ahrens. Mit 5 Abbildungen. gr. 8. geh. M. 1.—
- „ 2: **Verdichtung der Metaldämpfe in Zinkhütten** von Dr. Victor Steger. Mit 15 Abbildungen. gr. 8. geh. M. 1.—
- „ 3: **Die Entwicklung der elektrochemischen Industrie** von Dr. Felix Oettel. Mit 10 Abbildungen. gr. 8. geh. M. 1.—
- „ 4: **Argon und Helium, zwei neue gasförmige Elemente** von Dr. Martin Mugdan. Mit 10 Abbildungen. gr. 8. geh. M. 1.—
- „ 5: **Die Terpene** von Dr. Max Scholtz. gr. 8. geh. M. 1.—
- „ 6: **Die Einführung einheitlicher Analysenmethoden** von Hanns Freiherr von Jüptner. Mit 2 Abbildungen. gr. 8. geh. M. 1.—
- „ 7/8: **Die Abwässer der Fabriken** von Dr. Hans Benedict. Mit 14 Abbildungen. gr. 8. geh. M. 2.—
- „ 9/10: **Die Einführung der Reihefe in die Gärungsgewerbe** von Dr. L. Grünhut. Mit 8 Abbildungen. gr. 8. geh. M. 2.—
- „ 11/12: **Kohlenstoffformen im Eisen.** Von Hanns Freiherr von Jüptner. Mit 2 Abbildungen. gr. 8. geh. M. 2.—

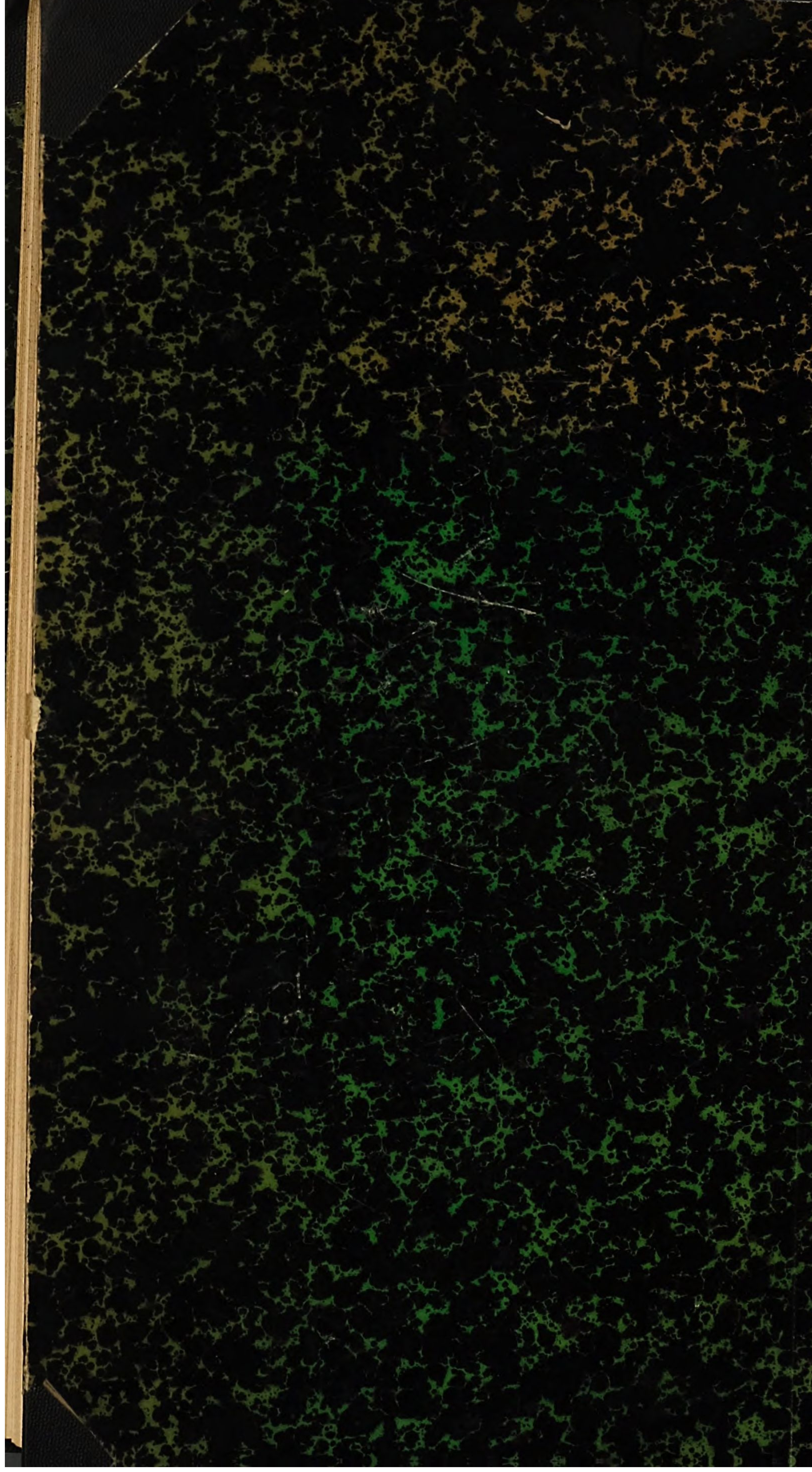
Zweiter Band. 1897.

- Heft 1: **Die Benzoltheorie.** Von Dr. Willy Marckwald. gr. 8. geh. M. 1.—
- „ 2: **Der künstliche Aufbau der Alkaloide.** Von Dr. Max Scholtz. gr. 8. geh. M. 1.—
- „ 3/5: **Die Chemie des Weines.** Von Dr. L. Grünhut. gr. 8. geh. M. 3.—
- „ 6/7: **Ueber Tautomerie.** Von Prof. Dr. W. Wislicenus. gr. 8. geh. M. 2.—
- „ 8/9: **Die Goldindustrie der südafrikanischen Republik** von Prof. Dr. Felix B. Ahrens. Mit 15 Abbildungen. gr. 8. geh. M. 2.—
- „ 10/11: **Die einheitlichen Prüfungsmethoden in der Mineralöl-industrie.** Von Dr. S. Aisinman. Mit 31 Abbildgn. gr. 8. geh. M. 2.—
- „ 12: **Die Bestimmung des Heizwertes von Brennmaterialien** von Hanns Freiherr von Jüptner. Mit 10 Abbildungen. gr. 8. geh. M. 1.—

Dritter Band. 1898.

- Heft 1/3: **Die Beziehungen der Benzolderivate zu den Verbindungen der Fettreihe** von Dr. Friedrich Goose. gr. 8. geh. M. 3.—





Bunzel, Hugo

Die künstlichen Fiebermittel für Chemiker Apotheker und Ärzte
zusammengestellt von Hugo Bunzel

Stuttgart 1898

M.med. 175 li

urn:nbn:de:bvb:12-bsb11867735-5